Projet de décision d'homologation PRD2016-22

# Imidaclopride

*(also available in English)*

**Le 16 septembre 2016**

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2016-22F (publication imprimée)
H113-9/2016-22F-PDF (version PDF)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2016**

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

# Table des matières


Aperçu ..... 1
Projet de décision d'homologation concernant l'imidaclopride ..... 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada ..... 1
Qu'est-ce que l'imidaclopride? ..... 2
Considérations relatives à la santé ..... 2
Considérations relatives à la valeur ..... 4
Mesures de réduction des risques ..... 4
Prochaines étapes ..... 5
Autres renseignements ..... 5
Évaluation scientifique ..... 7
1.0 Propriétés et utilisations de la matière active ..... 7
1.1 Description de la matière active ..... 7
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales ..... 7
1.3 Mode d'emploi ..... 9
1.4 Mode d'action ..... 9
2.0 Méthodes d'analyse ..... 9
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active ..... 9
2.2 Méthodes d'analyse des préparations ..... 9
3.0 Effets sur la santé humaine et animale ..... 10
3.1 Résumé toxicologique ..... 10
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ..... 17
3.2 Détermination de la dose aiguë de référence ..... 17
3.3 Détermination de la dose journalière admissible ..... 18
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel ..... 18
3.4.1 Critères d'effet toxicologique ..... 18
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes ..... 19
3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes ..... 20
3.5 Évaluation du risque global ..... 21
3.5.1 Critères d'effet toxicologique ..... 21
3.5.2 Exposition globale et risques connexes ..... 22
3.6 Évaluation du risque de cancer ..... 22
3.7 Évaluation cumulative ..... 22
4.0 Valeur ..... 22
4.1 Examen des avantages ..... 22
4.2 Efficacité contre les organismes nuisibles ..... 23
4.3 Effets indésirables non liés à l'innocuité ..... 23
4.4 Utilisations appuyées ..... 23
5.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires ..... 23
5.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques ..... 23
5.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement ..... 24
6.0 Sommaire ..... 24
6.1 Santé et sécurité humaines ..... 24
6.2 Valeur ..... 25

7.0 Projet de décision d'homologation ..... 25
Liste des abréviations ..... 27
Annexe I Tableaux et figures ..... 29
Tableau 1 Profil de toxicité de l'imidaclopride ..... 29
Tableau 2 Profil de toxicité des insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray contenant de l'imidaclopride ..... 49
Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé associés à l'imidaclopride ..... 50
Tableau 4 Exposition des exterminateurs à l'imidaclopride par voie cutanée et par inhalation ..... 51
Tableau 5 Exposition cutanée à l'imidaclopride par les matelas traités ..... 52
Tableau 6 Exposition globale à l'imidaclopride par les matelas et le régime alimentaire ..... 52
Références ..... 53

# Aperçu

## Projet de décision d'homologation concernant l'imidaclopride

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de l'insecticide technique Bay NTN 33893 et de ses préparations commerciales, l'insecticide Temprid SC et l'insecticide Temprid ReadySpray, qui contiennent de l'imidaclopride comme matière active de qualité technique. Les préparations commerciales renferment aussi de la bêta-cyfluthrine pour tuer plusieurs espèces d'arthropodes nuisibles, dont la punaise de lit.

L'insecticide technique BAY NTN 33893 (numéro d'homologation 24468) est actuellement homologué au Canada dans une variété de produits destinés à différents usages, y compris pour l'agriculture, le gazon en plaques, les produits pour animaux domestiques, les appâts à fourmis, les appâts à blattes et les injections dans les arbres. Les endroits comme les matelas représentent une nouvelle utilisation de cette matière active.

Le présent Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, et l'Évaluation scientifique qui suit fournit des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de l'insecticide technique Bay NTN 33893 et des insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray.

## Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines qui sont sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

environnementaux). Les méthodes et politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de l'imidaclopride, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans l'Aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

## Qu'est-ce que l'imidaclopride?

L'imidaclopride est un insecticide utilisé pour tuer les punaises de lit. Il est homologué pour divers usages, y compris pour les appâts à fourmis et les appâts à blattes dans les structures. Les endroits comme les matelas représentent une nouvelle utilisation de cet insecticide. Il est combiné avec un autre insecticide, la bêta-cyfluthrine, dans deux préparations commerciales, l'insecticide Temprid SC et l'insecticide Temprid ReadySpray.

## Considérations relatives à la santé

### Les utilisations approuvées de l'imidaclopride peuvent-elles nuire à la santé humaine?

**Il est peu probable que les produits contenant de l'imidaclopride nuisent à la santé humaine s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.**

L'exposition potentielle à l'imidaclopride peut se produire par l'alimentation (nourriture et eau) ou pendant la manipulation et l'application de préparations commerciales qui en contiennent. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : les doses n'ayant aucun effet sur la santé des animaux soumis aux essais et les doses auxquelles les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits contenant des pesticides sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, la matière active de qualité technique imidaclopride présente une forte toxicité aiguë par voie orale ainsi qu'une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation. L'imidaclopride était minimalement irritant pour les yeux et non irritant pour la peau et il n'a pas causé de réaction allergique cutanée.

L'insecticide Temprid SC présente une légère toxicité aiguë par voie orale et une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation. Il est minimalement irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau, et n'a pas causé de réaction allergique cutanée.

L'insecticide Temprid ReadySpray présente une faible toxicité aiguë par voies orale et cutanée et n'est pas irritant pour les yeux. Il a été considéré comme faiblement toxique par inhalation, légèrement irritant pour la peau et peu susceptible de causer une réaction allergique cutanée.

Les résultats des tests de toxicité à court et à long terme (durée de vie) chez les animaux fournis par le titulaire et les renseignements provenant des publications scientifiques ont été évalués pour établir la capacité de l'imidaclopride à causer des effets neurotoxiques et immunotoxiques, une toxicité chronique, le cancer, une toxicité pour la reproduction et le développement et divers autres effets. Les critères d'effet les plus sensibles utilisés pour l'évaluation des risques étaient les effets sur le foie, la glande thyroïde et le système nerveux. Rien n'indiquait que les jeunes animaux étaient plus sensibles que les animaux adultes. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets et tout autre effet potentiel en garantissant que l'exposition des humains demeure bien en deçà de la dose la plus faible à laquelle ces effets sont survenus chez les animaux soumis aux essais.

**Risques en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels**

**Les estimations des risques liés à l'exposition en milieu résidentiel ne sont pas préoccupantes si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette des produits est respecté.**

Les évaluations de l'exposition chez des adultes, des adolescents et des enfants ayant été en contact avec des matelas traités avec l'insecticide Temprid SC ainsi que chez des adultes et des adolescents ayant été en contact avec des matelas traités avec l'insecticide Temprid ReadySpray n'ont relevé aucun risque préoccupant lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

**Risques professionnels liés à la manipulation de l'imidaclopride**

**Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque l'imidaclopride est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.**

Les exterminateurs qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide Temprid SC ou qui appliquent l'insecticide Temprid ReadySpray peuvent avoir un contact direct avec l'imidaclopride par voie cutanée ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette indiquera que toute personne qui mélange, charge ou applique l'imidaclopride doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussures et des chaussettes.

## Considérations relatives à la valeur

**Quelle est la valeur des insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray?**

**La punaise de lit est un insecte contre lequel il est difficile de lutter et qui a des effets importants sur le bien-être des gens. Les insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray renferment deux insecticides, un pyréthroïde et un néonicotinoïde, qui tuent la punaise de lit à tous ses stades de développement à des endroits comme les matelas.**

Les insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray tuent la punaise de lit à tous ses stades de développement par contact. Les renseignements fournis sur la valeur démontrent que l'imidaclopride combiné à la bêta-cyfluthrine est plus efficace contre les punaises de lit résistantes aux pyréthroïdes. Ces produits peuvent être employés dans le cadre d'un programme de lutte antiparasitaire contre la punaise de lit.

## Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur le contenant des produits antiparasitaires homologués fournit un mode d'emploi qui comprend notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures qui sont proposées à l'étiquette de l'insecticide Temprid SC et de l'insecticide Temprid ReadySpray pour réduire les risques potentiels relevés dans la présente évaluation.

**Principales mesures de réduction des risques**

**Santé humaine**

Pour réduire le contact direct avec l'imidaclopride sur la peau, les matelas traités doivent être secs avant d'être recouverts de draps propres.

Les exterminateurs qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide Temprid SC ou qui appliquent l'insecticide Temprid ReadySpray doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussures et des chaussettes.

## Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de l'imidaclopride, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent en page couverture. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

## Autres renseignements

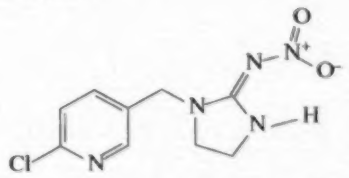
Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de l'imidaclopride, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'Évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

# Évaluation scientifique

## Imidaclopride

## 1.0 Propriétés et utilisations de la matière active

### 1.1 Description de la matière active

| | |
|---|---|
| **Matière active** | Imidaclopride |
| **Utilité** | Insecticide |
| **Nom chimique** | |
| **1. Union internationale de chimie pure et appliquée** | (*E*)-1-(6-chloro-3-pyridylméthyl)-*N*-nitroimidazolidin-2-ylidèneamine |
| **2. Chemical Abstracts Service (CAS)** | (2*E*)-1-[(6-chloro-3-pyridinyl)méthyl]-*N*-nitro-2-imidazolidinimine |
| **Numéro CAS** | 138261-41-3 |
| **Formule moléculaire** | $C_9H_{10}ClN_5O_2$ |
| **Masse moléculaire** | 255,67 |
| **Formule développée** |  |
| **Pureté de la matière active** | Concentration nominale : 98 % |

### 1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales

**Produit technique : Insecticide technique BAY NTN 33893**

| Propriété | Résultat |
|---|---|
| Couleur et état physique | Solide jaune pâle |
| Odeur | Faible odeur caractéristique |
| Point de fusion | 144 °C |
| Point ou plage d'ébullition | Sans objet |
| Masse volumique | 1,54 g/cm³ |
| Pression de vapeur à 20 °C | $4 \times 10^{-7}$ mPa à 20 °C<br>$9 \times 10^{-7}$ mPa à 25 °C |
| Constante de la loi de Henry à 20 °C | Relativement non volatil dans les conditions de terrain. |

| Propriété | Résultat |
|---|---|
| Spectre ultraviolet-visible | pH / $\lambda_{max}$ (nm)<br>4 270<br>7 270<br>9 270 |
| Solubilité dans l'eau à 20 °C | 510 mg/L |
| Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C (g/100 ml) | Solvant / Solubilité (g/L)<br>dichlorométhane 67<br>isopropanol 2,3<br>toluène 0,69<br>*n*-hexane < 0,1 |
| Coefficient de partage *n*-octanol:eau ($K_{oe}$) | Log $K_{oe}$ = 0,57 à 21 °C |
| Constante de dissociation ($pK_a$) | La substance à l'essai est très faiblement basique et sa protonation complète n'est possible que dans les solvants non aqueux en présence d'acides très forts. On ne peut attribuer à la substance d'essai une valeur de $pK_a$ dans des systèmes purement aqueux. |
| Stabilité (température, métal) | Aucune décomposition exothermique n'a été observée à moins de 150 °C.<br>L'absence de dégagement de chaleur ou de gaz et de changement de couleur après 24 heures indique que ce produit est inerte dans les essais de réduction par le zinc et d'oxydation par le NaOCl. |

**Préparations commerciales : Insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray**

| Propriété | Insecticide Temprid SC | Insecticide Temprid ReadySpray |
|---|---|---|
| Couleur | Beige opaque | Incolore |
| Odeur | Odeur de craie | Odeur légèrement savonneuse |
| État physique | Liquide | Liquide |
| Type de préparation | Suspension concentrée | Produit sous pression |
| Teneur garantie | Bêta-cyfluthrine : 10,5 %<br>Imidaclopride : 21,0 % | Bêta-cyfluthrine : 0,05 %<br>Imidaclopride : 0,025 % |
| Description du contenant | Cruche ou bouteille de plastique, 240 ml – vrac | Valve à poche (*bag-on-valve*) – sac de plastique/aluminium laminé |
| Masse volumique | 1,16 g/ml | 1 g/ml |
| pH en dispersion aqueuse à 1 % | 6,92 à 20 °C | 5,7 à 6,7 |
| Pouvoir oxydant ou réducteur | Le produit ne contient pas d'agent oxydant ou réducteur. | Le produit ne contient pas d'agent oxydant ou réducteur. |

| Propriété | Insecticide Temprid SC | Insecticide Temprid ReadySpray |
|---|---|---|
| Stabilité à l'entreposage | Stable lorsque conservé à la température ambiante pendant un an dans l'emballage commercial. | Stable lorsque conservé à la température ambiante pendant un an dans l'emballage commercial. |
| Corrosivité | Non corrosif pour les matières d'emballage. | Non corrosif pour les matières d'emballage. |
| Explosibilité | Non explosif | Non explosif |

### 1.3 Mode d'emploi

Les insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray sont deux produits à usage commercial qui tuent la punaise de lit dans les endroits à proximité des humains comme les matelas. Les deux produits ne peuvent être appliqués que sur les capitons, les coutures, les plis et les bords des matelas, des sommiers et des meubles rembourrés. Ils peuvent aussi être appliqués dans les craques, les fissures et les joints du bâti des meubles.

L'insecticide Temprid SC est formulé sous forme de suspension concentrée ayant une teneur garantie de 21 % en imidaclopride et de 10,5 % en bêta-cyfluthrine. Avant l'application contre la punaise de lit, il faut diluer 1 ml de produit dans 1 L d'eau. La dose d'application maximale est de 40 ml de produit dilué par mètre carré.

Temprid ReadySpray est un produit sous pression prêt à l'emploi ayant une teneur garantie de 0,05 % en imidaclopride et de 0,025 % en bêta-cyfluthrine. La dose d'application maximale est de 40 ml de produit par mètre carré.

### 1.4 Mode d'action

L'imidaclopride est un insecticide néonicotinoïde appartenant au groupe de mode d'action 4A selon la classification de l'Insecticide Resistance Action Committee. Il tue les insectes, le cloporte commun et les araignées en se liant de façon irréversible aux récepteurs nicotiniques post-synaptiques de l'acétylcholine du système nerveux.

## 2.0 Méthodes d'analyse

### 2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés présentes dans l'insecticide technique BAY NTN 33893 ont été validées et jugées acceptables comme méthodes de dosage.

### 2.2 Méthodes d'analyse des préparations

Les méthodes présentées pour l'analyse des deux matières actives dans les préparations ont été validées et jugées acceptables comme méthodes d'analyse aux fins de l'application de la loi.

## 3.0 Effets sur la santé humaine et animale

### 3.1 Résumé toxicologique

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur l'imidaclopride, qui comprend toutes les études toxicologiques actuellement requises aux fins de l'évaluation des risques. Les études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. La base de données renferme aussi plusieurs études réalisées avec divers métabolites de l'imidaclopride et de nombreuses publications tirées de la littérature scientifique. La qualité scientifique globale des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques découlant de l'exposition à l'imidaclopride.

Dans les études du métabolisme exigées chez le rat, le méthylène-$^{14}$C imidaclopride et l'imidazolidine-4,5-$^{14}$C imidaclopride étaient rapidement absorbés (concentration plasmatique maximale 1 à 2,5 heures et 1 à 4 heures, respectivement, après l'administration de la dose) après une exposition par voie orale, et environ 90 % de la dose administrée était éliminée dans les 24 heures. Les données in vitro publiées avec les cellules CaCo-2 (lignée de cellules intestinales humaines) ont démontré que l'imidaclopride traverse la couche épithéliale très rapidement et complètement, l'absorption étant facilitée par le transport actif. L'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination (70 à 91 % de la dose administrée) dans les études exigées, et une plus petite quantité était éliminée dans les excréments (7 à 25 % de la dose administrée). L'excrétion biliaire contribuait de façon importante à l'excrétion fécale, car elle représentait 87 % de la radioactivité fécale. Seules des traces ont été excrétées dans l'air expiré. La charge tissulaire totale 48 heures après l'administration représentait $\leq$ 1 % de la dose administrée. Les tissus qui renfermaient les plus fortes concentrations étaient le foie, les reins, les poumons, la peau et le plasma, et le cerveau en renfermait une quantité moindre. Aucune différence significative n'a été constatée selon le sexe, la dose ou la voie d'administration dans les études exigées. Chez les chiens exposés par voie cutanée à une seule dose de préparation contenant de l'imidaclopride, la concentration maximale de résidus a été détectée dans le sang au moment de la première mesure 24 heures après l'application; la dissipation était rapide, de sorte qu'aucun résidu n'a été détecté après une semaine.

Outre le composé d'origine, des métabolites ont été détectés dans l'urine des rats, dont le conjugué glycine de l'acide 6-chloronicotinique[5], le 4-hydroxy-imidaclopride[6], le 5-hydroxy-imidaclopride[7], le déshydro-imidaclopride[8] (métabolite oléfinique), l'acide 6-chloronicotinique[9], le conjugué glycine de l'acide 6-*S*-méthylnicotinique, la nitroiminodéshydroimidazolidine[10] et la

---

5 Aussi connu sous le nom de WAK 3853.

6 Aussi connu sous le nom de WAK 4103 ou M2.

7 Aussi connu sous le nom de M1.

8 Aussi connu sous le nom de NTN 35884 ou M6.

9 Aussi connu sous le nom de M14.

10 Aussi connu sous le nom de KNO 0523.

nitroiminoimidazolidine[11]. Du desnitro-imidaclopride[12] a aussi été détecté dans les excréments. Le nitrosimine-imidaclopride[13] n'a pas été détecté en tant que produit de biotransformation dans l'étude standard du métabolisme chez le rat menée avec l'imidaclopride, mais il a été détecté dans l'urine de rats nourris pendant un an d'aliments contenant 1 800 ppm d'imidaclopride. Une étude du métabolisme effectuée avec le nitrosimine-imidaclopride a mis en évidence un profil d'absorption et d'excrétion similaire à celui de l'imidaclopride, mais l'imidaclopride s'accumulait davantage dans les tissus que le métabolite nitrosimine.

Les données publiées montrent que, chez les rats ayant reçu une seule dose d'imidaclopride par voie orale, le temps pour atteindre la concentration maximale était légèrement plus long (12 heures) dans les compartiments surveillés que ceux indiqués dans les études exigées; deux métabolites (l'acide 6-chloronicotinique et l'acide 6-hydroxynicotinique) atteignaient aussi leur concentration maximale après 12 heures. De même, les concentrations sanguines maximales d'imidaclopride dépassaient celles mesurées dans le cerveau dans cette étude; un profil similaire a été observé avec les concentrations tissulaires de l'acide 6-chloronicotinique et de l'acide 6-hydroxynicotinique. Après une exposition par voie intrapéritonéale chez la souris, des métabolites issus d'une nitroréduction (nitrosimine-imidaclopride et desnitro-imidaclopride) et de voies oxydatives étaient présents dans le cerveau, le foie et le plasma. Des souris présentant un déficit en aldéhyde oxydase affichaient de faibles concentrations de nitrosimine-imidaclopride et de desnitro-imidaclopride dans le foie, ce qui laisse croire que cette enzyme jouerait un rôle clé dans le métabolisme. Des données in vitro obtenues avec des supersomes P450 humains indiquent que certaines isoenzymes CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6 et CYP2E1) sont aussi sélectives pour ce qui est de la voie de nitroréduction. Des différences significatives selon l'espèce dans l'activité nitroréductrice de l'imidaclopride du cytosol hépatique ont été observées in vitro, les concentrations de métabolites formés affichant le profil suivant : lapin > humain et rat > souris > chien et chat. Les préparations de supersomes P450 humains ont aussi révélé que le CYP3A4 était sélectif en ce qui concerne l'oxydation de l'imidazolidine.

Collectivement, les données sur le métabolisme indiquent deux grandes voies de biotransformation. La première voie consiste en une hydroxylation du cycle imidazolidine par le CYP3A4, qui mène à la formation des métabolites 4-hydroxy et 5-hydroxy. Ces métabolites peuvent former du dihydroxy-imidaclopride, subir une glucuronidation ou perdre de l'eau pour former le métabolite oléfinique. Le clivage oxydatif du métabolite 5-hydroxy produit de l'acide 6-chloronicotinique. La deuxième voie consiste en une nitroréduction par les enzymes P450 microsomales ou par l'alternative oxydase, qui produit de la nitrosimine, des dérivés d'amino-guanidine et du desnitro-imidaclopride. Le desnitro-imidaclopride subit un clivage oxydatif qui le transforme en imidazolidine et en acide 6-chloronicotinique. L'acide 6-chloronicotinique issu des deux voies de transformation subit par la suite une conjugaison au glutathion.

---

11 Aussi connu sous le nom de NTN 33968 ou KNO 0524.

12 Aussi connu sous le nom de NTN 33823, NTN 38014 ou M9.

13 Aussi connu sous le nom de WAK 3839 ou M7.

Les résultats des études de toxicité aiguë indiquent que l'imidaclopride de qualité technique présente une toxicité élevée par voie orale et une faible toxicité par voie cutanée et par inhalation chez le rat. Parmi les signes cliniques observés dans les études de toxicité aiguë par voie orale et par inhalation figuraient une mobilité réduite, une respiratoire laborieuse, une horripilation et des tremblements transitoires. Parmi les autres signes observés dans les études de toxicité aiguë par voie orale, mentionnons l'apathie, une démarche chancelante et des spasmes. L'imidaclopride provoquait une irritation minime des yeux et de la peau chez le lapin et n'était pas un sensibilisant cutané au test de maximalisation chez le cobaye.

Les études de toxicité aiguë par voie orale des métabolites uréique et oléfinique de l'imidaclopride ont révélé que ces deux métabolites étaient légèrement toxiques chez le rat. Les métabolites desnitro-imidaclopride et nitrosimine-imidaclopride présentaient une forte toxicité aiguë chez le rat; le desnitro-imidaclopride était légèrement plus toxique que l'imidaclopride. Les signes cliniques dans toutes ces études évoquaient une neurotoxicité.

L'insecticide Temprid SC présentait une légère toxicité aiguë par voie orale chez le rat et une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation. Il provoquait une irritation minime des yeux et une irritation légère de la peau chez le lapin. L'insecticide Temprid SC n'était pas un sensibilisant cutané dans les essais menés chez le cobaye par la méthode de Buehler. L'insecticide Temprid ReadySpray présentait une faible toxicité aiguë chez le rat par voie orale et cutanée. Il s'est révélé faiblement toxique chez le rat par inhalation. Il n'était pas irritant pour les yeux, mais était légèrement irritant pour la peau chez le lapin. L'insecticide Temprid ReadySpray n'était pas considéré comme un sensibilisant cutané.

Dans une étude de toxicité à court terme dans laquelle les rats ont été exposés à l'imidaclopride par le régime alimentaire, des modifications des paramètres de biochimie clinique et d'histologie indiquant des lésions du foie ont été constatées. Les études à court terme publiées menées avec l'imidaclopride chez le rat par gavage ont aussi révélé que le foie était un organe cible, mais à plus faibles doses que dans l'étude par le régime alimentaire. L'administration d'imidaclopride à des rats et à des chiens a causé une augmentation des enzymes du métabolisme hépatique (oxydase à fonction mixte ou cytochrome P450). Les effets sur les enzymes du metabolisme n'ont pas été jugés nocifs. L'administration du métabolite nitrosimine-imidaclopride à des rats par l'eau potable dans une étude à court terme n'a pas mis en évidence d'hépatotoxicité, mais a plutôt révélé des effets sur les globules blancs et des modifications non spécifiques du poids des organes; ce métabolite n'a pas été jugé plus toxique que l'imidaclopride. Des effets sur le foie ont aussi été notés chez des rats dans une étude de toxicité par inhalation de 28 jours. Une étude de toxicité cutanée de 21 jours chez le lapin n'a révélé aucun signe de toxicité jusqu'à la dose limite.

Des effets sur les reins et les yeux et des lésions microscopiques de la thyroïde ont été observés dans l'étude de toxicité chronique par le régime alimentaire chez le rat. Les lésions de la thyroïde ont été décrites comme des particules minéralisées dans le colloïde de follicules isolés et n'étaient pas associées à des modifications des taux d'hormones thyroïdiennes. Dans l'étude d'oncogénicité chez la souris, les principaux effets de l'imidaclopride étaient une réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments et d'eau.

Aucune augmentation significative de la toxicité n'a été observée lorsque l'imidaclopride était administré sur une plus longue période. Ni l'étude de cancérogénicité chez le rat ni l'étude d'oncogénicité chez la souris n'indiquaient que l'imidaclopride pouvait être cancérogène.

La plupart des essais de génotoxicité effectués avec l'imidaclopride ont donné des résultats négatifs. Seuls deux des 13 essais menés par le titulaire étaient positifs; il s'agissait d'essais cytogéniques in vitro effectués avec des lymphocytes humains (clastogénicité) et des cellules d'ovaire de hamster chinois (échanges de chromatides sœurs). Aucun résultat positif n'a été obtenu dans les essais in vivo. Une étude publiée a donné des résultats négatifs avec l'imidaclopride dans deux essais in vitro avec des lymphocytes humains (test du micronoyau et échange de chromatides sœurs). Dans la même publication, un résultat positif a été obtenu dans un test du micronoyau in vivo chez le rat, mais seulement à très forte dose; aux doses plus faibles, les résultats étaient négatifs. L'ensemble des données relatives à l'imidaclopride ne donne pas à penser que ce produit est génotoxique.

Les tests de mutation inverse avec les métabolites uréique et oléfinique de l'imidaclopride, le desnitro-imidaclopride et le nitrosimine-imidaclopride ont donné des résultats négatifs. Dix autres études de génotoxicité (in vitro et in vivo) avec le nitrosimine-imidaclopride ont aussi donné des résultats négatifs.

L'étude de reprotoxicité par le régime alimentaire chez le rat n'a fourni aucune donnée indiquant que l'imidaclopride était toxique pour la reproduction. Au cours de cette étude, seules des réductions de la prise de poids corporel chez les parents (avant l'accouplement) et chez les petits (pendant la lactation) ont été constatées. Une étude publiée par gavage de 60 jours chez le rat a révélé une perturbation du cycle œstral; cette étude ayant cependant été menée avec de l'imidaclopride dans une préparation, on ne peut attribuer avec certitude ces effets uniquement à l'imidaclopride. Une étude publiée de 90 jours chez le rat avec l'imidaclopride, elle aussi par gavage, a révélé une hausse du taux de FSH, une baisse du taux de LH et de progestérone et une diminution relative du poids des ovaires à la plus forte dose administrée seulement; cette dose a aussi entraîné des signes évidents de neurotoxicité et d'hépatotoxicité ainsi que de peroxydation des lipides et de stress oxydatif dans les ovaires. Une batterie de tests réalisés pour l'Endocrine Disruption Screening Program des États-Unis n'a révélé aucun effet sur la voie des œstrogènes ou des androgènes ni sur la voie stéroïdogène, mais les taux d'hormones n'ont pas été mesurés directement dans les études in vivo. Dans l'ensemble, les effets sur les hormones et les glandes endocrines sont peu préoccupants, car ils ne sont survenus qu'en présence d'autres marqueurs de toxicité.

Dans une étude de toxicité pour le développement dans laquelle des lapins sont exposés à l'imidaclopride par gavage, des mortalités et une réduction du poids corporel, de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire ont été observées chez les mères. Une augmentation des avortements et des résorptions totales de portée, une diminution du poids des fœtus et une légère augmentation des altérations squelettiques ont aussi été constatées aux doses qui entraînaient une toxicité significative pour les mères (mortalité et perte de poids corporel).

Dans une étude de toxicité pour le développement par gavage chez le rat, la prise de poids corporel était réduite chez les mères et l'incidence des côtes sinueuses était légèrement augmentée chez les fœtus à une dose toxique pour les mères. Les résultats des études de toxicité pour la reproduction et le développement n'indiquaient pas de sensibilité accrue chez les jeunes.

Les résultats des tests de neurotoxicité aiguë ont révélé que l'imidaclopride provoquait des tremblements, des anomalies de la démarche et des déficiences du réflexe de redressement ainsi qu'une réduction de la force de préhension, de la réponse aux stimuli, de la température corporelle et de l'activité motrice et locomotrice; la réduction de l'activité motrice et locomotrice a été observée chez les femelles à la plus faible dose évaluée. Une réduction de la force de préhension a aussi été constatée chez des rats mâles dans l'étude de neurotoxicité subchronique. Des signes cliniques de neurotoxicité (tremblements et tremblements sévères) ont été observés au début d'une étude de toxicité par voie orale de 90 jours chez le chien, mais aucun signe de neurotoxicité n'a été constaté au cours d'une étude de toxicité par voie orale de 12 mois chez le chien à des doses supérieures. La divergence entre les résultats de ces deux études a été attribuée aux différents types d'aliments auxquels l'imidaclopride a été mélangé avant l'administration. Malgré cette divergence, dans l'ensemble, le chien semblait être l'espèce la plus sensible aux effets toxiques de l'imidaclopride. Des effets inconstants sur la cholinestérase ont été observés dans plusieurs études sur l'imidaclopride; l'importance de ces altérations n'était pas claire.

Les insecticides néonicotinoïdes se lient aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (RnACh) et, tout comme la nicotine, simulent l'action de l'acétylcholine en ouvrant les canaux ioniques dans les systèmes nerveux central et périphérique pour permettre l'entrée du sodium et du calcium dans les cellules. L'activation des récepteurs provoque au départ une stimulation nerveuse, mais une activation forte et prolongée peut mener au blocage des récepteurs. Alors que la nicotine est sélective à l'égard des RnACh de mammifères à cause de son état ionisé, les néonicotinoïdes sont sélectifs à l'égard des RnACh des insectes. Nonobstant cette généralité, un certain nombre d'articles publiés confirment que l'imidaclopride a véritablement un effet sur les RnACh des mammifères in vitro, et des différences ont été notées selon le sous-type de RnACh. L'imidaclopride exerçait une faible activité agoniste sur les RnACh dans des études d'électrophysiologie avec des cellules du noyau cochléaire de souris et des cellules rénales d'embryon humain exprimant de façon stable les récepteurs $\alpha4\beta2$ humains. L'imidaclopride avait une faible affinité pour le sous-type $\alpha_1$ dans des cellules de l'organe électrique de la raie électrique (torpille) et pour les sous-types $\alpha_3$ et $\alpha_7$ dans des cellules de neuroblastome humain. Alors que les études sur les récepteurs indiquaient collectivement que l'imidaclopride avait une faible activité, le desnitro-imidaclopride s'est révélé avoir une plus grande activité biologique. La liaison de l'imidaclopride et de son métabolite oléfinique aux récepteurs nicotiniques était beaucoup plus grande chez la mouche domestique que dans les membranes cérébrales de souris, mais le desnitro-imidaclopride affichait une activité sélective sur les membranes cérébrales de souris. L'affinité et l'activité fortes du desnitro-imidaclopride ont été confirmées dans des fibroblastes de souris ayant fait l'objet d'une transfection stable de récepteurs $\alpha4\beta2$; l'affinité et l'activité de ce métabolite étaient comparables à celles de la nicotine. Le desnitro-imidaclopride s'est révélé activer la cascade ERK (*extracellular signal-related kinase*) par interaction avec les récepteurs $\alpha4\beta2$ neuronaux dans des neuroblastes de souris ayant une activité similaire à celle de la nicotine.

Outre leur fonction neurologique normale, les RnACh jouent un rôle clé dans le neurodéveloppement. Dans une étude publiée, des cultures de cellules en grain du cervelet provenant de rats nouveau-nés (exprimant les sous-types $\alpha_3$, $\alpha_4$ et $\alpha_7$) ont été exposées à de faibles concentrations d'imidaclopride. La mobilisation du calcium intracellulaire évoquait une activité agoniste, mais les neurones étaient probablement totalement différenciés au moment des mesures à cause de l'âge avancé des cultures. Par conséquent, le résultat concerne davantage la neurotoxicité pour les adultes que la neurotoxicité pour le développement. Dans un autre article, des petits de rates exposées par voie intrapéritonéale à une forte dose d'imidaclopride un seul jour au cours de la gestation affichaient une réduction de la performance sensorimotrice. Une liaison accrue du ligand au récepteur muscarinique de sous-type M2 de l'acétylcholine (m2mAChR) a été observée chez ces petits, mais aucun effet n'était manifeste sur les RnACh $\alpha4\beta2$. Dans une étude de neurotoxicité pour le développement menée par le titulaire, une diminution de l'activité locomotrice et de l'épaisseur du noyau caudé ou du putamen, de même qu'une diminution de la capacité d'apprentissage dans un seul test du labyrinthe aquatique a été constatée chez les petits à la plus forte dose évaluée. Cette dose produisait des effets sur le poids corporel et la consommation alimentaire des mères. Aucune DSENO n'a été établie pour la diminution de l'épaisseur de noyau caudé ou du putamen, étant donné qu'aucune évaluation morphométrique n'a été effectuée chez les petits des groupes traités aux doses faible et intermédiaire. Le niveau préoccupant relativement aux renseignements manquants était faible, vu l'absence de signe de modification fonctionnelle nocive chez les petits ayant reçu la dose faible ou intermédiaire et la faible modification de l'épaisseur du noyau caudé ou du putamen (2 à 5 %). Comme il a déjà été noté, cet effet s'est produit à une dose qui était toxique pour les mères.

Parmi les autres effets de l'imidaclopride décrits dans les articles publiés figuraient une peroxydation des lipides dans les tissus hépatiques et rénaux et des signes de stress oxydatif dans les tissus hépatiques et cérébraux chez le rat après une exposition répétée par voie orale. Une peroxydation accrue des lipides et des marqueurs de stress oxydatif ont aussi été observés après une exposition aiguë par voie orale et par voie intraveineuse à l'imidaclopride chez le rat. Par ailleurs, une inflammation du cerveau et du foie a aussi été constatée après une exposition aiguë par voie intraveineuse à l'imidaclopride chez le rat.

Des rapports de cas d'exposition volontaire (suicides) à l'imidaclopride indiquent que les symptômes chez l'humain consistent en nausées, vomissements, céphalées, étourdissements, douleur abdominale et diarrhée. Dans un article publié, 28 patients symptomatiques présentaient des concentrations plasmatiques allant de 0,02 à 51 ng/L (médiane 10,6 ng/L); selon l'article, 56 patients se sont rétablis. Plusieurs rapports de cas faisaient état de décès de patients causés par des complications cardiaques après l'ingestion d'imidaclopride; dans certains de ces cas, une affection cardiovasculaire préexistante a pu contribuer à la mort. Contrairement aux observations faites dans certaines des études de toxicité chez les animaux, l'activité cholinestérase était normale chez ces patients.

Le procédé de fabrication de la matière active de qualité technique a été modifié après la réalisation de la majorité des essais sur la toxicité de l'imidaclopride. L'imidaclopride de qualité technique produit au moyen du procédé de fabrication modifié, appelé AMP-W, a donné un résultat négatif au test de mutation inverse sur bactéries, mais deux de ses impuretés, la *N*-[(6-chloro-3-pyridinyl)méthyl]-1,2-éthanediamine (PEDA) et la *N*, *N*'-bis-[6-chloro-3-

pyridinyl) méthyl]-1,2-éthanediamine (DIPEDA) ont donné un résultat positif. Étant donné que les impuretés ont été détectées à l'état de traces (< 0,1 % en poids) dans la matière active de qualité technique, elles n'ont pas été jugées préoccupantes du point de vue toxicologique.

Dans l'ensemble, la toxicité des métabolites de l'imidaclopride chez les mammifères indique que la plupart des composés évalués étaient associés à un faible niveau préoccupant parce qu'ils étaient moins toxiques que le composé d'origine. L'exception est le métabolite desnitro-imidaclopride. Des données in vitro laissent croire que ce métabolite est bioactif, agissant sur le RnACh des mammifères de façon similaire à la nicotine. Cette activité résulte de la protonation du desnitro-imidaclopride dans les conditions de pH physiologique, ce qui soulève la question de son affinité pour les RnACh de mammifères. Le desnitro-imidaclopride présentait une plus grande toxicité aiguë que l'imidaclopride par voie orale, mais par un facteur de 1,4 à 2,3 seulement. Les études du métabolisme exigées indiquaient que le desnitro-imidaclopride n'était présent dans les excréments qu'à de faibles concentrations, ce qui pourrait être attribuable à une faible conversion en ce métabolite chez le rat ou à sa présence transitoire. Les seules données in vivo qui démontraient la présence de desnitro-imidaclopride dans le cerveau provenaient d'une étude menée par une voie peu pertinente pour l'évaluation des risques chez l'humain (intrapéritonéale). Compte tenu de ce qui précède, les risques que pourrait présenter le desnitro-imidaclopride pour les mammifères seraient pris en compte par l'évaluation des risques liés à l'imidaclopride.

Les résultats des essais menés sur des animaux de laboratoire avec l'imidaclopride, ses métabolites et les préparations commerciales Temprid, ainsi que les critères d'effet toxicologique à utiliser dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés aux tableaux 1, 2 et 3 de l'annexe I.

**Déclarations d'incidents**

En date du 8 septembre 2015, la base de données de l'ARLA comptait 51 incidents chez l'humain et 2 000 incidents chez des animaux domestiques mettant en cause l'imidaclopride. Dans l'ensemble, 70 % des incidents ayant fait l'objet d'une évaluation de la causalité comportaient à tout le moins un certain degré d'association avec l'exposition au produit signalé dans la déclaration. Les effets cutanés prédominaient largement dans la plupart des incidents et ont été attribués, du moins en partie, à la matière active imidaclopride. La majorité des incidents résultaient d'un contact direct avec des produits contenant 9,1 % d'imidaclopride appliqués sur les animaux domestiques. Ces effets sont étayés par les données toxicologiques, ce qui indique que l'imidaclopride provoque une irritation minime de la peau.

Globalement, les incidents mettent en lumière la possibilité d'irritation cutanée par suite d'un contact direct avec le produit concentré, l'insecticide Temprid SC, qui renferme de l'imidaclopride. L'étiquette du produit indique que le port de gants résistant aux produits chimiques est obligatoire, ce qui atténue la possibilité d'effets cutanés similaires pendant la manipulation du produit concentré.

### 3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur et autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré d'exhaustivité des données sur l'exposition et la toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

En ce qui a trait à l'exhaustivité de la base de données toxicologiques sur l'exposition et la toxicité pour les nourrissons et les enfants, la base renferme l'ensemble des études requises, notamment une étude de reproduction sur plusieurs générations chez le rat, des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin et une étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat.

En ce qui a trait aux préoccupations soulevant un intérêt pour l'évaluation des risques chez les nourrissons et les enfants, l'étude de reproduction n'indiquait pas de sensibilité accrue des petits par rapport à celle des parents. Dans les études prénatales de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, les effets sur le développement étaient notamment des avortements, des résorptions et des variations squelettiques; toutefois, ces effets ont été observés en présence d'une toxicité maternelle marquée (mortalité et perte de poids corporel chez les mères). Ainsi, les études de toxicité pour le développement n'indiquaient pas de sensibilité accrue chez les fœtus de rats ou de lapins exposés à l'imidaclopride in utero. L'étude de neurotoxicité pour le développement a mis en évidence une diminution de l'activité locomotrice et de l'épaisseur du noyau caudé ou du putamen, ainsi qu'une capacité d'apprentissage réduite dans un seul test du labyrinthe aquatique chez les petits à la plus forte dose évaluée. Aucune DSENO n'a été établie pour la diminution de l'épaisseur de noyau caudé ou du putamen parce qu'aucune évaluation morphométrique n'a été effectuée chez les petits des groupes traités aux doses faible et intermédiaire. Toutefois, la préoccupation relative aux renseignements manquants était faible, vu i) l'absence d'effets chez les petits aux faibles doses (en particulier l'absence de signe de modification fonctionnelle nocive chez les petits ayant reçu la dose faible ou intermédiaire); ii) la faible modification de l'épaisseur du noyau caudé ou du putamen (2 à 5 %); et iii) la survenue de cet effet à une dose toxique pour les mères. En outre, les critères d'effet toxicologique sélectionnés pour l'évaluation des risques offraient une protection contre les légères modifications morphométriques du cerveau. Donc, dans l'ensemble, cet effet est peu préoccupant. Compte tenu des renseignements qui précèdent, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1.

## 3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

Il n'a pas été nécessaire de déterminer une dose aiguë de référence puisqu'aucune utilisation du produit sur les aliments n'est proposée et qu'une contamination de l'eau potable est peu probable.

### 3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Il n'a pas été nécessaire de déterminer une dose journalière admissible puisqu'aucune utilisation du produit sur les aliments n'est proposée et qu'une contamination de l'eau potable est peu probable.

### 3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

L'exposition professionnelle à l'imidaclopride est de durée intermédiaire à longue et se produit principalement par voie cutanée et par inhalation. L'exposition en milieu résidentiel à des matelas traités est de courte à longue durée et se produit par contact cutané chez les adultes (16 ans et plus), les adolescents (11 à 15 ans) et les enfants (1 à < 2 ans). Les enfants de 2 à 10 ans ne sont pas évalués séparément, car leur exposition devrait être inférieure à celles des enfants de 1 à < 2 ans. Les enfants (1 à < 2 ans) devraient être davantage exposés parce que le rapport entre leur surface corporelle ($cm^2$) et leur poids corporel (p.c., exprimé kg) est plus grand.

#### 3.4.1 Critères d'effet toxicologique

**Exposition à court terme par voie cutanée**
Pour les évaluations de l'exposition cutanée à court terme, la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 8 mg/kg p.c./jour de l'étude par le régime alimentaire de 90 jours chez le chien a été sélectionnée. Cette valeur était fondée sur des signes cliniques de neurotoxicité (tremblements) et une légère émaciation à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 22 mg/kg p.c./jour.

Comparativement au rat, le chien était l'espèce la plus sensible aux effets neurotoxiques de l'imidaclopride après une exposition à court terme. Bien qu'aucun effet n'ait été observé jusqu'à la dose limite dans une étude de toxicité par voie cutanée de 21 jours chez le lapin, cette étude ne comportait pas d'évaluations spécifiques de la neurotoxicité, par exemple une batterie d'observations fonctionnelles. Dans les études de neurotoxicité par voie orale chez le rat, des effets ont été constatés dans des analyses plus poussées de la neurotoxicité (par exemple, une batterie d'observations fonctionnelles, des tests d'activité motrice, des tests d'apprentissage et des tests de mémoire), mais à des doses supérieures à celles auxquelles les signes cliniques de tremblements ont été notés chez le chien. Aussi, l'étude de toxicité par voie cutanée de 21 jours chez le lapin n'a-t-elle pas été jugée appropriée pour l'évaluation du risque de toxicité cutanée.

**Exposition à court terme par inhalation**
Pour les évaluations de l'exposition à court terme par inhalation, la DSENO de 8,4 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de 28 jours par inhalation chez le rat a été sélectionnée. La DSENO était fondée sur les effets sur le foie et sur l'allongement du temps de coagulation à la DMENO de 51,8 mg/kg p.c./jour.

**Exposition à moyen terme par voie cutanée et par inhalation**
Pour les évaluations de l'exposition à moyen terme par voie cutanée et par inhalation, la DSENO de 8 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude par le régime alimentaire de 90 jours chez le chien a été sélectionnée. Comme il a déjà été mentionné, l'étude de toxicité par voie cutanée a été jugée inadéquate pour l'évaluation des risques cutanés. Vu l'incertitude à savoir si la toxicité augmentait avec la durée de l'administration après une exposition par inhalation, l'étude de toxicité par inhalation a aussi été jugée inadéquate pour les scénarios autres qu'une exposition à court terme. Par conséquent, une étude par voie orale a servi à l'évaluation des risques au lieu des études adéquates menées par voie cutanée et par inhalation.

**Exposition à long terme par voie cutanée et par inhalation**
Pour les scénarios d'exposition à long terme par voie cutanée et par inhalation, la DSENO de 5,7 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de deux ans chez le rat a été sélectionnée. À la DMENO de 17 mg/kg p.c./jour, une présence accrue de particules minéralisées dans le colloïde de follicules thyroïdiens isolés a été observée chez les mâles.

**Exposition fortuite (non alimentaire) par ingestion orale (court terme)**
Pour les scénarios d'exposition non alimentaire (fortuite) à court ou moyen terme, la DSENO de 8 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude par le régime alimentaire de 90 jours chez le chien a été sélectionnée pour l'évaluation des risques, car la voie d'exposition et la durée de l'étude ont été jugées adéquates.

Pour tous les scénarios (exposition professionnelle et en milieu résidentiel) et toutes les voies (cutanée, inhalation et non alimentaire), une marge d'exposition (ME) de 100 pour tenir compte de la variabilité intraspécifique et de l'extrapolation interspécifique a été jugée adéquate. De plus, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1 pour l'évaluation des risques en milieu résidentiel.

Les critères d'effet et la ME cible sélectionnés pour l'évaluation des risques donnent des marges adéquates pour les autres critères d'effet préoccupants, notamment les changements observés dans les caractéristiques morphométriques du cerveau chez les ratons dans l'étude de neurotoxicité pour le développement.

#### 3.4.1.1 Absorption cutanée

Une valeur d'absorption cutanée de 5 % a été choisie d'après une étude d'absorption cutanée in vivo chez le rat ayant déjà été évaluée.

### 3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

#### 3.4.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

L'exposition des exterminateurs pendant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et les réparations devrait être de durée intermédiaire à longue et survenir principalement par voie cutanée et par inhalation.

Aucune donnée propre au produit chimique n'a été soumise pour l'évaluation de l'exposition des exterminateurs pendant la manipulation du pesticide. Par conséquent, l'exposition par voie cutanée et par inhalation des travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent l'imidaclopride sur les matelas à l'aide d'un pulvérisateur à compression manuelle ou l'appliquent seulement à l'aide d'un contenant aérosol de type valve à poche a été estimée à l'aide de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED), version 1.1. L'exposition a été estimée pour les exterminateurs qui portent une seule couche de vêtements, un vêtement à manches longues, un pantalon et des gants résistant aux produits chimiques.

L'exposition cutanée a été estimée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour et la valeur d'absorption cutanée de 5 %. L'exposition par inhalation a été estimée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour et la valeur d'absorption par inhalation de 100 %. Les valeurs d'exposition ont été normalisées en mg/kg p.c./jour en utilisant une valeur de 80 kg pour le poids corporel d'un adulte.

Les estimations de l'exposition ont été comparées au critère d'effet toxicologique ou à la DSENO pour obtenir la ME; la ME cible est de 100. Étant donné que toutes les ME calculées dépassent la ME cible de 100 (voir le tableau 4 de l'annexe I), l'exposition des exterminateurs qui mélangent, chargent et appliquent le produit ou qui l'appliquent seulement ne devrait pas entraîner de risque préoccupant lorsque l'imidaclopride est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

#### 3.4.2.2 Évaluation de l'exposition des travailleurs après le traitement et des risques connexes

Les travailleurs qui retournent dans un endroit traité à l'imidaclopride peuvent y être exposés. Cependant, l'exposition devrait être moindre que celle des exterminateurs qui mélangent, chargent et appliquent le produit ou qui l'appliquent seulement, exposition qui dépasse déjà la ME cible. Il est à prévoir que les travailleurs qui retournent dans un endroit traité porteront un vêtement à manches longues, un pantalon, des chaussures et des chaussettes.

### 3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes

#### 3.4.3.1 Exposition après le traitement et risques connexes

Une seule évaluation des risques liés à l'exposition cutanée après le traitement est présentée pour les deux préparations commerciales, car leur dose d'application est similaire et les scénarios d'exposition sont identiques. Seule l'exposition cutanée découlant de la nouvelle utilisation majeure de l'imidaclopride comme traitement des matelas a été calculée pour les adultes (16 ans et plus), les adolescents (11 à 15 ans) et les enfants (1 à < 2 ans). L'exposition des enfants de 2 à 10 ans n'a pas été évaluée séparément, car elle devrait être inférieure à celle des enfants de 1 à < 2 ans. Les enfants (1 à < 2 ans) devraient être davantage exposés parce que le rapport entre leur surface corporelle ($cm^2$) et leur poids corporel (kg) est plus grand.

L'exposition à court terme aux matelas traités a été calculée. Le traitement contre la punaise de lit pourrait être de longue durée, mais l'exposition à long terme n'a pas été calculée séparément parce que les critères d'effet cutané sont similaires que l'exposition soit à court ou à long terme et que la voie d'exposition dans les études de toxicité est la même. De plus, les paramètres d'exposition dans les évaluations à long terme sont plus conservateurs, par exemple le 50$^{e}$ centile que dans les évaluations à court terme, lesquelles utilisent la moyenne arithmétique ou le 90$^{e}$ centile. Ainsi, les évaluations à court terme englobent tout risque potentiel à long terme.

L'exposition et le risque ont été calculés en présumant que seuls les capitons et les coutures des matelas sont traités.

Toutes les valeurs par défaut sont tirées des *Standard Operating Procedures (SOP) for Residential Pesticide Exposure Assessment* 2012 de la United States Environmental Protection Agency (EPA) pour les milieux intérieurs (section 7). Étant donné que l'exposition à l'imidaclopride dépassait la ME cible de 100 pour l'utilisation sur les matelas (tableau 5 de l'annexe I), l'exposition après le traitement ne devrait pas entraîner de risque préoccupant lorsque l'imidaclopride est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

#### 3.4.3.2 Exposition des non-utilisateurs et risques connexes

Étant donné que l'étiquette des préparations commerciales indique expressément que personne ne doit être présent pendant l'application, l'exposition des non-utilisateurs devrait être négligeable.

## 3.5 Évaluation du risque global

### 3.5.1 Critères d'effet toxicologique

Pour l'évaluation du risque global à court et à moyen terme, la DSENO de 8 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude par le régime alimentaire de 90 jours chez le chien a été sélectionnée. À la DMENO de 22 mg/kg p.c./jour, des signes cliniques de neurotoxicité (tremblements) ont été observés pendant la première semaine d'administration, de même qu'une légère émaciation. Ces effets ont été jugés pertinents à l'égard de toutes les voies d'exposition (orale, cutanée et inhalation) et de toutes les sous-populations. Même si l'hépatotoxicité était aussi un critère d'effet commun à diverses voies d'exposition, elle n'a pas été sélectionnée pour l'évaluation du risque global, car le critère d'effet relatif à la neurotoxicité a été considéré comme offrant une protection contre les effets sur le foie. Une ME cible de 100 pour tenir compte de la variabilité intraspécifique et de l'extrapolation extraspécifique est jugée adéquate.

Pour l'évaluation du risque global à long terme, la DSENO de 5,7 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude par le régime alimentaire de 2 ans chez le rat a été sélectionnée. À la DMENO de 17 mg/kg p.c./jour, une présence accrue de particules minéralisées dans la colloïde de follicules thyroïdiens isolés a été observée chez les mâles. Ces effets ont été jugés pertinents à l'égard de toutes les voies d'exposition (orale, cutanée et inhalation) et de toutes les sous-populations. Une ME cible de 100 pour tenir compte de la variabilité intraspécifique et de l'extrapolation extraspécifique est jugée adéquate.

### 3.5.2 Exposition globale et risques connexes

L'exposition chronique à l'imidaclopride par le régime alimentaire pour un enfant de 1 à < 2 ans est de 0,014453 mg/kg p.c./jour. L'exposition globale n'a été évaluée que pour ce groupe d'âge parce que le rapport entre la surface corporelle et le poids corporel est plus grand que dans tout autre groupe d'âge. L'exposition cutanée a été combinée à l'exposition par le régime alimentaire, ce qui a donné une ME dépassant la ME cible de 100 (tableau 6 de l'annexe I).

### 3.6 Évaluation du risque de cancer

Comme aucun signe de cancérogénicité n'a été observé, il n'est pas nécessaire de mener une évaluation du risque de cancer.

### 3.7 Évaluation cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige de l'ARLA qu'elle tienne compte des effets cumulatifs des pesticides qui présentent un mécanisme commun de toxicité. L'imidaclopride appartient à un groupe d'insecticides connu sous le nom de néonicotinoïdes. Lorsque la réévaluation de l'imidaclopride sera terminée, l'ARLA déterminera si une évaluation des effets cumulatifs est nécessaire et, dans l'affirmative, cette évaluation portera sur toutes les substances chimiques pertinentes appartenant au groupe présentant un mécanisme commun.

## 4.0 Valeur

### 4.1 Examen des avantages

La punaise de lit est un insecte contre lequel il est difficile de lutter et qui a des effets importants sur le bien-être des gens. Il existe peu d'insecticides qui peuvent être appliqués à des endroits à proximité des humains comme les matelas pour tuer les punaises de lit. Les pyréthrines (mode d'action 3A) sont des insecticides classiques, et le dioxyde de silicium présent dans la terre de diatomées est un insecticide non classique qui peut être appliqué à ces endroits pour tuer les punaises de lit. La bêta-cyfluthrine (mode d'action 3A) et l'imidaclopride (mode d'action 4A) combinés se sont révélés plus efficaces contre les punaises de lit résistantes aux pyréthroïdes que la bêta-cyfluthrine ou l'imidaclopride employés seuls. De plus, cette combinaison d'insecticides tue aussi les œufs de punaises de lit au contact. Ces produits peuvent être utilisés conjointement avec d'autres méthodes de lutte antiparasitaire telles que le lavage de la literie, le nettoyage à la vapeur, l'enchâssement des matelas et des sommiers et les pièges servant à la surveillance de la punaise de lit.

### 4.2 Efficacité contre les organismes nuisibles

Insecticide Temprid SC
Selon les données sur l'efficacité provenant de cinq études, l'allégation « tue au contact » était étayée pour la punaise de lit. Les données démontraient que l'imidaclopride et la bêta-cyfluthrine combinés étaient plus efficaces que ces deux mêmes insecticides employés seuls. Elles démontraient aussi que les produits pouvaient tuer la punaise de lit à tous ses stades de développement (œuf, nymphe et adulte).

Insecticide Temprid ReadySpray
Après extrapolation de l'information sur la valeur de l'insecticide Temprid SC, l'allégation « tue au contact » était étayée pour la punaise de lit à tous ses stades de développement.

### 4.3 Effets indésirables non liés à l'innocuité

La mise en garde suivante figure sur l'étiquette des insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray : [traduction] « Avant de traiter une zone entière, il est recommandé d'essayer le produit en petite quantité à un endroit peu apparent pour s'assurer qu'il ne cause pas d'effet indésirable, comme des taches, une décoloration ou de la corrosion. »

### 4.4 Utilisations appuyées

L'insecticide Temprid SC dilué à raison de 1 ml de produit par litre d'eau tue la punaise de lit au contact. L'insecticide Temprid ReadySpray est une formulation prête à l'emploi qui tue la punaise de lit au contact. Les deux produits éliminent les punaises de lit à tous les stades de développement (œuf, nymphe et adulte).

## 5.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

### 5.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques a été élaborée par le gouvernement fédéral pour offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

La Politique de gestion des substances toxiques a déjà fait l'objet d'une évaluation dans la Note réglementaire REG2001-11, *Imidacloprid*, et dans la Note réglementaire R97-01, *Admire*. Aucune nouvelle information sur l'imidaclopride présentée avec cet ensemble de données ne permettait de remettre en question l'évaluation antérieure.

- L'imidaclopride ne répond pas aux critères de la voie 1 et n'est donc pas considéré comme une substance de la voie 1.

- L'imidaclopride ne devrait pas former de produits de transformation classés dans la catégorie des substances de la voie 1.

### 5.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[14]. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[15] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[16], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

> Les préparations commerciales insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray ne renferment aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et selon la Directive d'homologation DIR2006-02.

## 6.0 Sommaire

### 6.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise sur l'imidaclopride est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à cette substance. Dans les études de toxicité subchronique et chronique chez des animaux de laboratoire, les principales cibles étaient le foie, les reins, la glande thyroïde, les yeux et le système nerveux.

---

14 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

15 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* en vertu de la nouvelle *Loi sur les produits antiparasitaires.*

16 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté chez le rat et la souris après une exposition à long terme. Dans les études de toxicité pour la reproduction ou le développement, aucun signe de sensibilité accrue n'a été observé chez les jeunes.

Les exterminateurs qui manipulent l'insecticide Temprid SC ou l'insecticide Temprid ReadySpray ne devraient pas être exposés à des concentrations d'imidaclopride qui entraîneraient des risques préoccupants lorsque les produits sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'équipement de protection individuelle composé d'un vêtement à manches longues, d'un pantalon, de gants résistant aux produits chimiques, de chaussures et de chaussettes est adéquat.

L'exposition des personnes qui entreraient en contact avec des surfaces traitées ne devrait pas entraîner de risque préoccupant lorsque l'imidaclopride est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette. Les matelas doivent être secs avant d'être recouverts de draps propres.

### 6.2 Valeur

Temprid SC et Temprid ReadySpray sont formés de deux insecticides, un pyréthroïde et un néonicotinoïde, qui tuent la punaise de lit. L'imidaclopride est homologué pour divers usages, dont les appâts à fourmis et les appâts à blattes, mais les endroits à proximité des humains comme les matelas représentent un nouveau site d'utilisation de cette matière active. Les deux insecticides combinés sont plus efficaces contre les punaises de lit résistantes aux pyréthroïdes que lorsqu'ils sont employés seuls. De plus, ces produits tuent la punaise de lit à tous ses stades de développement.

## 7.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de l'insecticide technique Bay NTN 33893 et de ses préparations commerciales, l'insecticide Temprid SC et l'insecticide Temprid ReadySpray, qui contiennent de l'imidaclopride comme matière active de qualité technique. Les préparations commerciales renferment aussi de la bêta-cyfluthrine pour tuer la punaise de lit à des endroits comme les matelas.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

## Liste des abréviations

| | |
|---|---|
| ↑ | augmentation |
| ↓ | diminution |
| µg | microgramme |
| ADNc | acide désoxyribonucléique complémentaire |
| ALT | alanine aminotransférase |
| ARLA | Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire |
| ARNm | acide ribonucléique messager |
| AST | aspartate aminotransférase |
| AUS | azote uréique sanguin |
| CA | consommation alimentaire |
| CAT | catalase |
| ChEC | cholinestérase cérébrale |
| ChEE | cholinestérase érythrocytaire |
| ChEP | cholinestérase plasmatique |
| CIM | cote d'irritation maximale |
| $CL_{50}$ | concentration létale à 50 % |
| cm | centimètre |
| $C_{max}$ | concentration maximale |
| CMM | cote moyenne maximale |
| DIR | Directive d'homologation |
| $DL_{50}$ | dose létale à 50 % |
| DMENO | dose minimale entraînant un effet nocif observé |
| DSENO | dose sans effet nocif observé |
| ECG | électrocardiogramme |
| EPA | Environmental Protection Agency |
| FEG | facteur d'évaluation global |
| $F_0$ | génération parentale |
| $F_1$ | première génération filiale |
| $F_2$ | deuxième génération filiale |
| FSH | hormone folliculostimulante |
| g | gramme |
| GFAP | protéine acide fibrillaire gliale |
| GGT | gamma-glutamyl transpeptidase |
| GPx | glutathion peroxydase |
| GSH | glutathion |
| GST | glutathion S-transférase |
| h | heure |
| IL | interleukine |
| iNOS | oxyde nitrique synthase inductible |
| JG | jour de gestation |
| JPN | jour post-natal |
| kg | kilogramme |
| $K_{oe}$ | coefficient de partage *n*-octanol–eau |
| L | litre |

| | |
|---|---|
| LH | hormone lutéinisante |
| m2mAChR | récepteur muscarinique de sous-type M2 de l'acétylcholine |
| m.a. | matière active |
| MDA | malondialdéhyde |
| mg | milligramme |
| min | minute |
| ml | millilitre |
| mm Hg | millimètre de mercure |
| ME | marge d'exposition |
| mPa | millipascal |
| nm | nanomètre |
| NADPH | nicotinamide adénine dinucléotide phosphate |
| ng | nanogramme |
| nNOS | oxyde nitrique synthase neuronale |
| NOS | oxyde nitrique synthase |
| PA | phosphatase alcaline |
| p.c. | poids corporel |
| PHED | Pesticide Handlers Exposure Database |
| pKa | constante de dissociation |
| ppb | partie par milliard |
| ppm | partie par million |
| PRD | Proposed Regulatory Decision (Projet de décision d'homologation) |
| RACh | récepteur de l'acétylcholine |
| RnACh | récepteur nicotinique de l'acétylcholine |
| SOD | super oxyde dismutase |
| T3 | triiodothyronine |
| T4 | thyroxine |
| TN | facteur de nécrose tumorale |
| TSH | hormone thyréotrope |

# Annexe I Tableaux et figures

## Tableau 1 Profil de toxicité de l'imidaclopride

REMARQUE : Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent ou sont présumés toucher tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| **TOXICOCINÉTIQUE (N$^{OS}$ DE L'ARLA 1155769, 1155781, 1155782, 2030947)** | |
| Des études du comportement toxicocinétique de l'imidaclopride ont été menées à l'aide du composé d'origine radiomarqué au niveau du méthylène ou de l'imidazolidine.<br><br>**Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion :** Tant l'imidaclopride marqué au niveau du méthylène ([méthylène-$^{14}$C] imidaclopride) que l'imidaclopride marqué au niveau de l'imidazolidine ([imidazolidine-4,5-$^{14}$C] imidaclopride) étaient rapidement absorbés, environ 90 % de la dose administrée étant éliminée en 24 heures. Il n'y avait pas de différence biologiquement significative entre les sexes, les doses ou les voies d'administration. L'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination quelle que soit la position du radiomarqueur (70 à 91 % de la dose administrée), et une plus faible quantité était éliminée dans les excréments (7 à 25 % de la dose administrée). L'excrétion biliaire contribuait de façon majeure à la radioactivité fécale : seule 5 % de la dose administrée était excrétée dans les excréments chez les animaux porteurs d'une fistule biliaire ayant reçu le composé marqué au niveau du méthylène. Des traces seulement ont été excrétées dans l'air expiré, quelle que soit la position du radiomarqueur. Dans le cas de l'imidaclopride marqué au niveau du méthylène, la concentration plasmatique maximale a été enregistrée après 1,1 à 2,5 heures, et les demi-vies d'élimination étaient de 3 et de 26 à 118 heures. Dans le cas du composé marqué au niveau de l'imidazolidine, les concentrations plasmatiques maximales ont été mesurées après 1 à 4 heures, et les demi-vies d'élimination variaient de 9 à 25 heures.<br><br>La nitrosimine, dérivé nitrosé de l'imidaclopride formé pendant le prétraitement (administration chronique par voie orale), marquée au niveau du méthylène affichait un profil toxicocinétique similaire à celui de l'imidaclopride marqué au niveau du méthylène. Cependant, le taux de radioactivité était plus élevé dans les tissus des animaux ayant reçu de l'imidaclopride marqué au niveau du méthylène (0,9 à 3,4 % de la dose administrée) que chez ceux ayant reçu de la nitrosimine marquée au niveau du méthylène (0,2 % de la dose administrée).<br><br>**Distribution / organe(s) cible(s) :** Après 48 heures, la charge tissulaire totale en imidaclopride marqué au niveau du méthylène représentait environ 0,5 % de la dose administrée. Les principaux sites d'accumulation étaient le foie, les reins, les poumons, la peau et le plasma, et les sites mineurs, le cerveau et les testicules. La charge tissulaire totale en imidaclopride marqué au niveau de l'imidazolidine représentait environ 1 % de la dose administrée. Les principaux sites d'accumulation étaient le foie, les reins, les poumons et la peau, et les sites mineurs, le cerveau et les muscles.<br><br>Les principaux sites d'accumulation de la nitrosimine marquée au niveau du méthylène étaient les poumons, la graisse rénale, le foie et les reins, et les sites mineurs, les testicules et le cerveau.<br><br>**Biotransformation :** Ces études ont mis en évidence deux grandes voies du métabolisme responsables de la dégradation de l'imidaclopride. La première consiste en une hydroxylation du cycle imidazolidine suivie d'un clivage oxydatif qui donne de l'acide 6-chloronicotinique et son conjugué glycine. La déchloration de ce métabolite produit de l'acide 6-hydroxynicotinique et un dérivé, l'acide mercapturique. L'hydroxylation du cycle imidazolidine peut aussi être suivie de l'élimination d'eau, ce qui donne le métabolite oléfinique. La deuxième voie consiste en une nitroréduction qui donne de la nitrosimine, des dérivés amino-guanidine et du desnitro-imidaclopride. Le desnitro-imidaclopride subit un clivage oxydatif qui donne de l'imidazolidine ainsi que de l'acide 6-chloronicotinique et ses conjugués glutathion. | |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Identification d'une nitroréductase de néonicotinoïde dans le cytosol hépatique de lapin<br><br>N° de l'ARLA 2418100 | Étude complémentaire<br><br>Dans la voie métabolique, l'imidaclopride subit une nitroréduction et forme de la nitrosoguanidine et de l'aminoguanidine. La molybdo-flavoenzyme aldéhyde oxydase a été identifiée comme la nitroréductase de néonicotinoïde dans le cytosol hépatique de lapin. D'importantes différences entre les espèces ont été observées dans l'activité nitroréductrice de l'imidaclopride qu'affiche le cytosol hépatique. La nitroréduction en aminoguanidine était élevée chez le lapin, modérée chez le singe, l'humain et le rat et faible chez la souris, la vache, le chien, le chat et la poule. La nitroréduction en nitrosoguanidine était modérée chez toutes les espèces à l'exception du chien, du chat et de la poule (faible). |
| Métabolisme in vitro dans des supersomes P450 humains (cellules d'insecte contenant de l'ADNc de cytochrome P450 humain infectées par un baculovirus)<br><br>N° de l'ARLA 2418124 | Étude complémentaire<br><br>Les principaux métabolites NADPH-dépendants organo-extractibles sont les dérivés 5-hydroxy (majeur) et oléfine (mineur) issus de l'hydroxylation et de la désaturation de l'entité imidazolidine ainsi que les dérivés nitrosoimine (majeur), guanidine (mineur) et urée (traces) issus de la réduction et du clivage du substituant nitroimine. Les isoenzymes responsables de l'oxydation de l'imidazolidine, par ordre décroissant d'activité, sont les suivantes : CYP3A4 > CYP2C19 ou CYP2A6 > CYP2C9. Les isoenzymes responsables de la réduction de la nitrosimine, par ordre décroissant d'activité, sont les suivantes : CYP1A2 > CYP2B6 > CYP2D6 > CYP2E1. Les flavine monooxygénases ne sont pas actives. |
| Absorption dans les cellules CaCo-2 (lignée de cellules intestinales humaines)<br><br>N° de l'ARLA 2418098 | Étude complémentaire<br><br>L'imidaclopride traversait la couche épithéliale très rapidement et complètement. Les données laissent croire que l'imidaclopride est fortement absorbé par des transporteurs actifs vers l'intérieur et vers l'extérieur. |
| Métabolisme chez la souris Swiss Webster (voie intrapéritonéale)<br><br>N° de l'ARLA 2418108 | Étude complémentaire<br><br>Les concentrations maximales d'imidaclopride ont été observées dans le cerveau (6 ppm), le foie (18 ppm) et le plasma (8 ppm) 15 minutes après l'administration, et les demi-vies étaient respectivement de 90, 30 et 80 min dans le cerveau, le foie et le plasma. Les métabolites dans le foie étaient les suivants : desnitro-imidaclopride, nitrosimine-imidaclopride, dérivé aminoguanidine, dérivé méthyltriazinone de l'aminoguanidine, oléfine-imidaclopride, 5-hydroxy-imidaclopride et 4,5-dihydroxy-imidaclopride. Les métabolites dans le cerveau étaient le desnitro-imidaclopride et le nitrosimine-imidaclopride. Les métabolites dans le plasma étaient le nitrosimine-imidaclopride, l'oléfine-imidaclopride et le 5-hydroxy-imidaclopride. L'urine (0 à 24 heures) renfermait de l'imidaclopride (22 %), du 5-hydroxy-imidaclopride (22 %) et d'autres métabolites mineurs (< 5 %). Les excréments (0 à 24 heures) renfermaient < 0,01 % de la dose administrée. |
| Métabolisme (voie intrapéritonéale)<br>Souris Swiss Webster mâles<br>Souris DBA2 mâles<br>Souris CD-1 mâles<br><br>N° de l'ARLA 2418126 | Étude complémentaire; administration par voie intrapéritonéale<br><br>Diminution du nitrosimine-imidaclopride et du desnitro-imidaclopride chez des souris Swiss Webster dont l'activité de l'aldéhyde oxydase était chimiquement réduite (tungstène ou hydralazine) et chez des souris DBA2 déficientes en aldéhyde oxydase. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Étude des résidus dans le sang et sur le pelage (application unique par voie cutanée)<br><br>Chien<br><br>N° de l'ARLA 2417849 | Étude complémentaire; 9,1 % pure (préparation Advantage)<br><br>**364 mg/chien :** Des échantillons de sang ont été prélevés chez les chiens et des frottis de gants ont été réalisés 24 et 72 heures après l'application et ensuite une fois par semaine pendant 5 semaines. La concentration maximale de résidus d'imidaclopride a été détectée dans le sang (54 ppb) et sur les gants (254 ppm) 24 heures après l'application. La concentration des résidus détectés dans le sang 72 heures après l'application était de 19 ppb, et aucun résidu n'a été détecté 1 semaine après l'application. La concentration des résidus détectés sur les gants était faible après 4 semaines (0,08 ppm), et aucun résidu n'a été détecté après 5 semaines. |
| **TOXICITÉ AIGUË – imidaclopride de qualité technique** | |
| Voie orale<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 2030939 | $DL_{50}$ (mâles) = 642 mg/kg p.c.; $DL_{50}$ (femelles) = 648 mg/kg p.c.<br><br>Signes cliniques : apathie, démarche chancelante ou spastique, respiration laborieuse, spasmes ou spasmes transitoires, tremblements transitoires, mobilité réduite, consommation accrue d'eau, diurèse, horripilation, hypersalivation, absence d'excréments et convulsions transitoires.<br><br>**TOXICITÉ MODÉRÉE** |
| Voie orale<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 2030940 | $DL_{50}$ (mâles) = 504 mg/kg p.c.; $DL_{50}$ (femelles) = 379 mg/kg p.c.<br><br>Signes cliniques : apathie, démarche chancelante et spastique, respiration laborieuse, mobilité réduite, état spasmodique (périodique dans certains cas), tremblements périodiques, excréments mous et horripilation.<br><br>**TOXICITÉ ÉLEVÉE** |
| Voie orale<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 1155724 | $DL_{50}$ (mâles) = 424 mg/kg p.c.; $DL_{50}$ (femelles) = 450 à 475 mg/kg p.c.<br><br>Signes cliniques à ≥ 100 mg/kg p.c. (mâles) ou 250 mg/kg p.c. (femelles) : 9 mobilité, apathie, troubles respiratoires, démarche chancelante, fentes palpébrales rétrécies, tremblements et/ou spasmes transitoires (résolus après 2 à 6 jours).<br><br>**TOXICITÉ ÉLEVÉE** |
| Voie cutanée<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 1155729 | $DL_{50}$ (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c.<br><br>Aucun signe clinique de toxicité ni aucune anomalie à la nécropsie; 9 prise de p.c. (femelles).<br><br>**TOXICITÉ FAIBLE** |
| Inhalation<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 1155720 | $CL_{50}$ (mâles/femelles) > 0,069 mg/L (aérosol)<br><br>$CL_{50}$ (mâles/femelles) > 5,32 mg/L (poudre)<br><br>Signes cliniques chez les rats exposés à la poudre pendant 4 heures à une dose ≥ 2,58 mg/L : respiration laborieuse, mobilité réduite, horripilation; légers tremblements 1 à 2 h après l'administration de la dose de 5,32 mg/L; signes résolus le jour 1.<br><br>**TOXICITÉ FAIBLE** |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Irritation oculaire<br><br>Lapin néo-zélandais blanc<br><br>N° de l'ARLA 1155731 | CMM = 0<br>CIM = 6 à 1 heure<br><br>**Minimalement irritant** |
| Irritation cutanée<br><br>Lapin néo-zélandais blanc<br><br>N° de l'ARLA 1155733 | CMM = 0<br>CIM = 1 à 1 heure<br><br>**Non irritant** |
| Sensibilisation cutanée (test de maximalisation)<br><br>Cobaye Hartley<br><br>N° de l'ARLA 1155747 | **N'est pas un sensibilisant cutané**. |
| **TOXICITÉ AIGUË – Desnitro-imidaclopride (métabolite mammalien)** | |
| Voie orale<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2030936 | $DL_{50}$ (mâles) = 300 mg/kg p.c.; $DL_{50}$ (femelles) = 280 mg/kg p.c.<br><br>Signes cliniques à ≥ 95 mg/kg p.c. : sédation, ptose, respiration anormale, démarche anormale, tremblements (les deux sexes).<br><br>**TOXICITÉ ÉLEVÉE** |
| **TOXICITÉ AIGUË – Urée-imidaclopride (métabolite mammalien)** | |
| Voie orale<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2030937 | $DL_{50}$ (mâles) = 4 080 mg/kg p.c.; $DL_{50}$ (femelles) = 1 820 mg/kg p.c.<br><br>Signes cliniques : mydriase, démarche anormale, sédation, épistaxis, respiration anormale, salivation, tremblements.<br><br>**TOXICITÉ LÉGÈRE** |
| **TOXICITÉ AIGUË – Oléfine-imidaclopride (métabolite mammalien)** | |
| Voie orale<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2030938 | $DL_{50}$ (mâles) = 3 500 mg/kg p.c.; $DL_{50}$ (femelles) = 1 100 mg/kg p.c.<br><br>Signes cliniques à ≥ 440/200 mg/kg p.c. : mydriase, tremblements, respiration anormale, larmoiement, yeux rouges, émaciation, démarche anormale, urine rougeâtre et horripilation.<br><br>**TOXICITÉ LÉGÈRE** |
| **TOXICITÉ AIGUË – Nitrosimine-imidaclopride (métabolite mammalien)** | |
| Voie orale<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2417845 | $DL_{50}$ (mâles) = 1 980 mg/kg p.c.; $DL_{50}$ (femelles) = 3 560 mg/kg p.c.<br><br>Signes cliniques à ≥ 980 mg/kg p.c. : mydriase, tremblements, sédation, exophtalmie, respiration anormale, convulsions, émission de larmes rougeâtres, épistaxis, émaciation et/ou démarche anormale. Tous les signes résolus le jour 9.<br><br>**TOXICITÉ ÉLEVÉE** |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| **TOXICITÉ À COURT TERME** | |
| Voie cutanée, 21 jours<br><br>Lapin néo-zélandais blanc<br><br>N° de l'ARLA 1155690 | DSENO > 1 000 mg/kg p.c./jour; DMENO non établie.<br><br>Aucun résultat lié au traitement. |
| Inhalation, 28 jours<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 1155689 | DSENO = 0,031 mg/L (équivalent de 8,4 mg/kg p.c./jour)<br><br>Mortalité nulle, aucun signe clinique de toxicité.<br><br>**0,031 mg/L (8,4 mg/kg p.c./jour) :** ♂ activité des oxydases à fonction mixte (femelles) dans le foie, jugée non nocive.<br><br>**0,191 mg/L (51,8 mg/kg p.c./jour) :** ♂ glutamate déshydrogénase, ♀ triglycérides, ♂ oxydases à fonction mixte; ♀ cytochrome P450 (mâles);♂ poids du foie, ♂ AST, ♂ ALT, ♂ PA, ♂ temps de coagulation (femelles). |
| Régime alimentaire, 96 jours<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 1155682 | DSENO = 150 ppm (14/20,3 mg/kg p.c./jour; mâles/femelles)<br><br>**≥ 600 ppm (60,9/83,3 mg/kg p.c./jour) :** ♀ calcium; ♀ p.c. (mâles); ♀ leucocytes totaux (femelles).<br><br>**2 400 ppm (300/422 mg/kg p.c./jour) :** ♀ prise de p.c., ♀ CA, ♀ consommation d'eau, ♀ efficacité de conversion des aliments, ♀ protéines, ♀ albumine, ♀ bilirubine, ♀ plaquettes, ♂ PA, ♂ temps de céphaline, ♂ activité cholinestérase cérébrale; nécrose unicellulaire et focale, infiltration inflammatoire, transformation cytoplasmique et noyaux renflés dans le foie, ♂ ALT, ♂ AST, ♂ AUS, ♂ créatinine sanguine, ♂ protéines urinaires, ♂ ratio protéines/créatinine, ♀ triglycérides, ♀ cholestérol, ♀ créatinine urinaire (mâles); ♀ p.c. (femelles).<br><br>**Groupe en rétablissement :** ♀ p.c., ♂ CA, ♀ protéines, ♂ temps de céphaline, ♂ activité cholinestérase cérébrale. |
| Régime alimentaire, 4 semaines<br><br>Chien beagle<br><br>Détermination des doses<br><br>N° de l'ARLA 1155691 | Étude complémentaire. Aucune DSENO n'a été établie.<br><br>**≥ 1 000 ppm (31 mg/kg p.c./jour) :** ♀ CA transitoire, ♂ cytochrome P450 (non évaluée à dose plus forte), hypertrophie hépatocellulaire, pigmentation des cellules de Kupffer, atrophie des follicules thyroïdiens; ♂ poids du foie chez une femelle.<br><br>**5 000 ppm (49 mg/kg p.c./jour) :** tous les animaux sont morts ou ont été sacrifiés dans un état moribond (1 mâle est mort le jour 2, 1 femelle est morte le jour 18, 2 animaux/sexe ont été sacrifiés le jour 24), vomissements, ataxie, tremblements, perte de p.c., ♀ CA, ♂ AUS, ♂ bilirubine, ♂ GGT, ♀ triglycérides, ♀ lipides, ♀ PA, ♀ ∀-1 globuline, ♀ T3, rougissement, congestion et changement de couleur du tube digestif, kystes rouge brunâtre et télangiectasie des valves dans le cœur, ♀ contenu du pancréas en zymogènes, dégénérescence des tubules testiculaires, involution thymique, atrophie acineuse des glandes salivaires, atrophie de la moelle osseuse. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Régime alimentaire, 90 jours<br><br>Chien beagle<br><br>N° de l'ARLA 1155681 | DSENO = 200 ppm (7,7/8,0 mg/kg p.c./jour; mâles/femelles)<br><br>**600 ppm (22,1/24,8 mg/kg p.c./jour) :** tremblements (tous les animaux la première semaine d'administration) et légère émaciation.<br><br>**1 800 à 1 200 ppm (45,0/45,7 mg/kg p.c./jour) :** tremblements (tous les animaux les semaines 1 à 5) et tremblements sévères (tous les animaux la semaine 1, une femelle la semaine 3), ↓ consommation d'aliments et d'eau (3 premières semaines), émaciation et diminution du volume urinaire.<br><br>Aucun effet sur l'anatomopathologie de la thyroïde, la TSH, la T3 et la T4. |
| Régime alimentaire, 12 mois<br><br>Chien beagle<br><br>N° de l'ARLA 1155758 | DSENO > 1 200 à 2 500 ppm (40 – 72/42 – 72 mg/kg p.c./jour; mâles/femelles)<br>DMENO non établie<br><br>**1 200 à 2 500 ppm (40 à 72 mg/kg p.c./jour) :** effets non nocifs : ↑ CA transitoire, ↑ cytochrome P450 hépatique (non évalué à plus faibles doses); ↑ cholestérol (femelles).<br><br>Aucun effet sur l'anatomopathologie de la thyroïde.<br><br>Une étude de suivi de 2 semaines visant à élucider les discordances entre l'étude de 90 jours et l'étude de 12 mois n'a révélé aucun signe clinique (pas de tremblements) chez 2 chiens /sexe ayant reçu une dose de 1 200 ppm. |
| **TOXICITÉ À COURT TERME – Nitrosimine-imidaclopride (métabolite mammalien)** | |
| Eau potable, 12 semaines<br><br>Rat Wistar Bor<br><br>N° de l'ARLA 1155695 | DSENO = 100 ppm (13 mg/kg p.c./jour)<br><br>**300 ppm (35/39 mg/kg p.c./jour) :** sacrifice en fin d'étude : ↑ lymphocytes et ↓ polynucléaires<br><br>**1 000 ppm (106/117 mg/kg p.c./jour) :** ↓ consommation d'eau<br>Sacrifice en cours d'étude : ↓ poids du thymus, ↑ poids relatif du cœur et des reins (mâles); ↑ temps de céphaline, ↓ poids relatif de la rate (femelles).<br>Sacrifice en fin d'étude : ↑ poids relatif des reins; ↓ poids absolu du foie, ↓ poids des surrénales (mâles); ↓ sodium, ↑ réticulocytes, ↓ poids de la rate (femelles). |
| **TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ** | |
| Régime alimentaire, 2 ans<br><br>Rat Wistar<br><br>N$^{os}$ de l'ARLA 1155757, 1155760, 1155761 | DSENO = 100 ppm (5,7 mg/kg p.c./jour) (mâles); 300 ppm (24,9 mg/kg p.c./jour) (femelles)<br><br>**≥ 300 ppm (16,9 mg/kg p.c./jour) :** ↑ présence de particules minéralisées dans le colloïde de follicules thyroïdiens isolés (mâles).<br><br>**≥ 900 ppm (51,3/73,0 mg/kg p.c./jour) :** ↓ p.c.; ↑ présence de particules minéralisées dans le colloïde de follicules thyroïdiens isolés, ↓ prise de p.c. (femelles).<br><br>**1 800 ppm (103/144 mg/kg p.c./jour) :** ↓ agrégation du colloïde thyroïdien, ↑ incidence des néphropathie rénales, ↑ protéines urinaires; ↑ atrophie de la rétine, ↑ accumulation de porphyrines dans les glandes de Harder (femelles).<br><br>Aucun effet sur la TSH, la T3 ni la T4.<br><br>**Non oncogène.** |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Régime alimentaire, 2 ans<br><br>Souris B6C3F1<br><br>N[os] de l'ARLA 1155697, 1155705 | DSENO = 1 000 ppm (208/272 mg/kg p.c./jour; mâles/femelles)<br><br>**≥ 1 000 ppm (208/274 mg/kg p.c./jour) :** effets non nocifs - 9 CA sporadique; 9 prise de p.c. (mâles); 9 consommation d'eau (femelles).<br><br>**2 000 ppm (414/424 mg/kg p.c./jour) :** 8 incidence des vagissements et des gazouillis, 9 p.c. après la semaine 13, 9 prise de p.c., consommation d'eau, 9 CA (mâles); 9 efficacité de la conversion des aliments, 9 poids du foie et de la rate (femelles).<br><br>**Non oncogène.** |
| **TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT** | |
| Régime alimentaire, multigénérationnelle<br><br>Rat Wistar<br><br>N[os] de l'ARLA 1155687, 1155688 | **Parents**<br>DSENO = 250 ppm (16,5/18,9 mg/kg p.c./jour; mâles/femelles)<br><br>**700 ppm (47,3/52,3 mg/kg p.c./jour) :** 9 prise de p.c. pendant la période pré-accouplement ($F_0$), 8 activité déméthylase; 9 prise de p.c. (femelles $F_1$) pendant la période pré-accouplement, la 1re gestation et la 2e gestation; 8 prise de p.c. pendant la lactation ($F_{1A/B}$, $F_{2A/B}$); 8 du contenu en cytochrome P450 (mâles); 9 CA (femelles).<br><br>**Reproduction**<br>DSENO > 700 ppm (47,3/52,3 mg/kg p.c./jour)<br>DMENO non établie.<br>Aucune observation liée au traitement.<br><br>**Petits**<br>DSENO = 250 ppm (18,9 mg/kg p.c./jour)<br><br>**700 ppm (52,3 mg/kg p.c./jour) :** 9 poids des petits pendant la lactation ($F_{1A/B}$, $F_{2A/B}$).<br><br>Remarque : Rapport d'étude daté de 1990 – poids des organes limité (foie, ovaires, testicules), aucune évaluation du sperme, aucun décompte des follicules ovariens. |
| Toxicité pour le développement<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 1155698 | **Mères**<br>DSENO = 10 mg/kg p.c./jour<br><br>**30 mg/kg p.c./jour :** 9 prise de p.c. aux JG 6 à 11 et 6 à 16, 9 prise de p.c. corrigée aux JG 6 à 21, 9 CA aux JG 6 à 11.<br><br>**100 mg/kg p.c./jour :** 9 prise de p.c., 9 prise de p.c. corrigée aux JG 6 à 21, 9 CA pendant le traitement, 8 CA après l'administration.<br><br>**Développement**<br>DSENO = 30 mg/kg p.c./jour<br><br>**100 mg/kg p.c./jour :** légère 8 de l'incidence des côtes sinueuses.<br><br>**Aucun signe de sensibilité chez les jeunes.** |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Toxicité pour le développement – détermination des doses<br><br>Lapin chinchilla<br><br>N° de l'ARLA 2428119 | Étude complémentaire. Aucune DSENO n'a été établie.<br><br>**Mères**<br>**≥ 50 mg/kg p.c./jour :** 9 p.c. et CA.<br><br>**100 mg/kg p.c./jour :** 8 pertes post-implantatoires, 9 marquée du nombre de fœtus vivants par mère.<br><br>**Développement**<br>**≥ 50 mg/kg p.c./jour :** 9 poids des fœtus.<br><br>**100 mg/kg p.c./jour :** 9 marquée du nombre de fœtus vivants par mère. |
| Toxicité pour le développement<br><br>Lapin chinchilla<br><br>N° de l'ARLA 1155699 | **Mères**<br>DSENO = 8 mg/kg p.c./jour<br><br>**24 mg/kg p.c./jour :** 9 transitoire de la prise de p.c. et de la CA pendant la période d'administration.<br><br>**72 mg/kg p.c./jour :** 2 mortalités non prévues (JG 18, 19), 1 avortement (JG 26), 2 résorptions totales de portée, 9 p.c. aux JG 17 à 21, 9 prise de p.c., perte de p.c. pendant le traitement, 9 CA pendant le traitement et après, 8 résorptions tardives,8 pertes post-implantatoires, 9 nombre de fœtus vivants par portée.<br><br>**Développement**<br>DSENO = 24 mg/kg p.c./jour<br><br>**72 mg/kg p.c./jour :** 1 avortement (JG 26), 2 résorptions totales de portée,8 résorptions tardives, 8 pertes post-implantatoires, 9 nombre de fœtus vivants par portée, 9 poids des portées, 9 poids des fœtus (plus prononcée chez les femelles), légère 8 des malformations squelettiques (sternèbres fusionnées, asymétriques, manquantes et anormalement ossifiées, queue raccourcie) – au total 5/83 fœtus (3/11 portées) versus 0/136 (0/16) dans le groupe témoin.<br><br>**Signes de malformations à la dose toxique pour les mères.** |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| **NEUROTOXICITÉ** | |
| Neurotoxicité aiguë<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N[os] de l'ARLA 1039613, 1039650 | DSENO (mâles) = 42 mg/kg p.c.; DSENO (femelles) non établie<br><br>**≥ 42 mg/kg p.c. :** 9 activité motrice et locomotrice les jours 0, 7 et 14 (femelles).<br><br>**≥ 151 mg/kg p.c. :** tremblements; coloration rouge du nez, 9 activité motrice et locomotrice le jour 0 (mâles).<br><br>**307 mg/kg p.c. :** mortalités les jours 0 et 1, signes cliniques les jours 0 et 1 (tremblements, démarche non coordonnée, 9 activité, froideur au toucher, nez taché), observations des jours 0 à 5 : 9 nombre de redressements, 9 force de préhension (pattes avant et arrière), 9 réaction aux stimuli (sons, toucher, pincement de la queue), 8 démarche anormale, 8 altération du réflexe de redressement et 9 température corporelle; 9 activité motrice et locomotrice les jours 7 et 14, 9 poids absolu du cerveau (mâles).<br><br>Aucune neuropathologie observée.<br><br>**20 mg/kg p.c. (femelles; étude complémentaire) :** 9 activité motrice et locomotrice les jours 0, 7 et 14 (femelles). |
| Neurotoxicité, 13 semaines<br><br>Rat Fischer<br><br>N[os] de l'ARLA 1039643, 1039652, 259324 | DSENO = 150 ppm (9,3/10,5 mg/kg p.c./jour; mâles/femelles)<br><br>**≥ 1 000 ppm (63,3/69,3 mg/kg p.c./jour) :** 9 prise de p.c. (4 premières semaines), 9 p.c. terminal; 9 force de préhension des pattes avant (mâles).<br><br>Aucune neuropathologie observée. |
| Neurotoxicité pour le développement (2001)<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 591475 | **<u>Mères</u>**<br>DSENO = 20 mg/kg p.c./jour<br><br>**750 ppm (55 mg/kg p.c./jour)** : 9 prise de p.c. les jours de lactation 0 à 7, 9 CA la 3[e] semaine de gestation et la 1[re] semaine de lactation.<br><br>**<u>Petits</u>**<br>DSENO = 20 mg/kg p.c./jour<br><br>**750 ppm (55 mg/kg p.c./jour) :** 9 p.c. avant et après le sevrage et rétablissement (femelles) au JPN 50; 9 prise de p.c. pendant la lactation et rétablissement au JPN 17; 9 activité locomotrice globale les JPN 17 et 21 (femelles); 8 erreurs et temps pour terminer le 1[er] essai à la 1[re] séance du test du labyrinthe aquatique à la fin de l'étude (mâles); 9 épaisseur du noyau caudé/putamen (femelles; évalué seulement à la forte dose). |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| **GÉNOTOXICITÉ** | |
| Essai de mutation génique sur cellules bactériennes<br><br>Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*; souche WP2 uvrA de *E. coli*<br><br>N° de l'ARLA 1155714 | **Négatif** jusqu'à 5 000 µg/plaque avec et sans activation. |
| Essai de mutation génique sur cellules bactériennes<br><br>Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*<br><br>N° de l'ARLA 1155710 | **Négatif** jusqu'à 12 500 µg/plaque avec et sans activation. |
| Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères<br><br>Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT)<br><br>N° de l'ARLA 1155706 | **Négatif** jusqu'à 125 :g/ml sans activation et jusqu'à 1 222 µg/ml avec activation. |
| Test in vivo d'aberrations chromosomiques<br><br>Hamster chinois<br><br>N° de l'ARLA 1155701 | **Négatif** |
| Test in vivo d'aberrations chromosomiques<br><br>Souris NMRI mâles<br><br>N° de l'ARLA 1155700 | **Négatif**<br>2 animaux sur 10 sont morts à une dose de 100 mg/kg p.c. dans une étude pilote. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Test in vitro d'aberrations chromosomiques<br><br>Lymphocytes humains<br><br>N° de l'ARLA 1155711 | **Positif** à 500 µg/ml sans activation et à 1 300 µg/ml avec activation, les deux doses toxiques. |
| Test du micronoyau in vivo<br><br>Souris Bor:NMRI (SPF Han)<br><br>N° de l'ARLA 1155755 | **Négatif**<br>2 animaux sur 10 sont morts à une dose de 100 mg/kg p.c. dans une étude pilote. |
| Test d'échange de chromatides sœurs in vivo<br><br>Hamster chinois<br><br>N° de l'ARLA 1155693, 1155694 | **Négatif** |
| Test d'échange de chromatides sœurs in vitro<br><br>Cellules d'ovaire de hamster chinois<br><br>N° de l'ARLA 1155756 | **Négatif** jusqu'à 400 Φg/ml sans activation et jusqu'à 1 250 Φg/ml avec activation. |
| Test d'échange de chromatides sœurs in vitro<br><br>Cellules d'ovaire de hamster chinois<br><br>N° de l'ARLA 1155756 | **Positif** à 500 µg/mL sans activation (dose toxique) et à 2 000 µg/ml avec activation. |
| Recombinaison mitotique<br><br>Souche D7 de *Saccharomyces cerevisiae*<br><br>N° de l'ARLA 1155718 | **Négatif** pour les enjambements chez la levure jusqu'à 10 000 µg/ml avec et sans activation. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Réparation de l'ADN<br><br>Souches H17 (rec+) et H45 (rec-) de *Bacillus subtilis*<br><br>N° de l'ARLA 1155717 | **Négatif** jusqu'à 5 000 µg/plaque avec et sans activation. |
| Synthèse non programmée d'ADN in vitro<br><br>Hépatocytes primaires de rat (rat Fischer 344 mâle)<br><br>N° de l'ARLA 1155754 | **Négatif** jusqu'à 750 µg/ml, une dose toxique. |
| **GÉNOTOXICITÉ – Imidaclopride technique (procédé AMP-W) contenant deux impuretés : la *N*-[(6-chloro-3-pyridinyl)méthyl]-1,2-éthanediamine (PEDA) et la *N*, *N*'-bis-[6-chloro-3-pyridinyl) méthyl]-1,2-éthanediamine (DIPEDA)** | |
| Essai de mutation génique sur cellules bactériennes<br><br>Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*<br><br>N$^{os}$ de l'ARLA 1181354, 1181365 | **Négatif** jusqu'à 5 000 :g/plaque. |
| **GÉNOTOXICITÉ – Desnitro-imidaclopride (métabolite)** | |
| Test de mutation inverse<br><br>Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*; souche WP2 uvrA de *E. coli*<br><br>N° de l'ARLA 2030941 | **Négatif** jusqu'à 12 500 :g/plaque avec activation et jusqu'à 2 500 :g/plaque sans activation. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| **GÉNOTOXICITÉ – Métabolite uréique (métabolite mammalien)** | |
| Test de mutation inverse<br><br>Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*; souche WP2 uvrA de *E. coli*<br><br>N° de l'ARLA 2030942 | **Négatif** jusqu'à 5 000 :g/plaque avec et sans activation. |
| **GÉNOTOXICITÉ – Oléfine-imidaclopride (métabolite mammalien)** | |
| Test de mutation inverse<br><br>Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*; souche WP2 uvrA de *E. coli*<br><br>N° de l'ARLA 2030943 | **Négatif** jusqu'à 5 000 :g/plaque avec et sans activation. |
| **GÉNOTOXICITÉ – Nitrosimine-imidaclopride (métabolite mammalien)** | |
| Essai de mutation génique sur cellules bactériennes<br><br>Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*; souche WP2 uvrA de *E. coli*<br><br>N° de l'ARLA 1155715 | **Négatif** jusqu'à 5 000 µg/plaque avec et sans activation. |
| Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères<br><br>Cellules V79 de hamster chinois (locus HGPRT)<br><br>N° de l'ARLA 1155707 | **Négatif** jusqu'à 2 000 µg/ml avec et sans activation. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères<br><br>Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT)<br><br>N° de l'ARLA 1155702 | **Négatif** jusqu'à 2 000 µg/ml avec et sans activation. |
| Test du micronoyau in vivo<br><br>Souris BDF1 mâles<br><br>Étude pilote<br><br>N° de l'ARLA 1155753 | **Négatif** jusqu'à 80 mg/kg p.c.<br>2 animaux sur 5 sont morts à une dose de 100 mg/kg p.c. lors du test préliminaire. |
| Test du micronoyau in vivo<br><br>Souris BDF1 mâles<br><br>Étude pilote<br><br>N° de l'ARLA 1155751 | **Négatif** jusqu'à 160 mg/kg p.c.<br>1 animal sur 5 est mort à une dose de 200 mg/kg p.c. durant le test préliminaire. |
| Test du micronoyau in vivo<br><br>Souris Bor:NMRI (SPF Han)<br><br>N° de l'ARLA 1155709 | **Négatif** jusqu'à 50 mg/kg p.c.<br>Létalité de 100 % à une dose de 100 mg/kg p.c. durant le test préliminaire. |
| Test du micronoyau in vivo<br><br>Souris Bor:NMRI (SPF Han)<br><br>N° de l'ARLA 1155708 | **Négatif** jusqu'à 100 mg/kg p.c.<br>1 animal sur 10 est mort à une dose de 100 mg/kg p.c. durant le test préliminaire. |
| Test in vitro d'aberrations chromosomiques<br><br>Cellules V79 de hamster chinois<br><br>N° de l'ARLA 1155703 | **Négatif** jusqu'à 1 000 µg/ml avec et sans activation |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Test in vitro d'aberrations chromosomiques<br><br>Cellules d'ovaire de hamster chinois<br><br>N° de l'ARLA 1155738 | **Négatif** jusqu'à 1 000 µg/ml avec et sans activation. |
| Synthèse non programmée d'ADN in vitro<br><br>Hépatocytes primaires de rat Wistar CF HB mâle<br><br>N° de l'ARLA 1155713 | **Négatif** jusqu'à 1 333 µg/ml |
| **ÉTUDES SPÉCIALES** | |
| Essai de liaison aux récepteurs des œstrogènes<br><br>Cytosol utérin de rate Sprague Dawley ayant subi une ovariectomie<br><br>N° de l'ARLA 2182451 | Négatif (absence de liaison compétitive avec le récepteur des œstrogènes de $10^{-10}$ à $10^{-3}$ M). |
| Essai de liaison aux récepteurs des androgènes<br><br>Cytosol prostatique de rat Sprague Dawley mâle castré<br><br>N° de l'ARLA 2182447 | Négatif (absence de liaison compétitive avec le récepteur des androgènes de $10^{-10}$ à $10^{-3}$ M). |
| Essai d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur d'œstrogène alpha humain<br><br>Cellules hERα-HeLa-9903 (cellules de tumeur cervicale humaine) transfectées de façon stable<br><br>N° de l'ARLA 2182445 | Négatif (absence d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur d'œstrogène alpha humain de $10^{-10}$ à $10^{-4}$ M). |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Essai de stéroïdogenèse<br><br>Cellules H295R (cellules de carcinome surrénalien humain)<br><br>N° de l'ARLA 2182448 | Négatif pour ce qui est de l'interférence avec la stéroïdogenèse de $10^{-10}$ à $10^{-4}$ M.<br><br>Aucune inhibition ni induction de la testostérone ou de l'œstradiol.<br><br>Limites en ce qui concerne la réalisation et le rapport de l'étude : aucune évaluation de l'exactitude ni de la précision du système de mesure des hormones; méthode de détection de la viabilité des cellules différente de celle de la ligne directrice; données sur la viabilité des cellules non fournies. |
| Essai sur l'aromatase<br><br>Aromatase microsomale recombinante humaine (CYP 19)<br><br>N° de l'ARLA 2182449 | Négatif (absence d'inhibition de l'activité aromatase de $10^{-10}$ à $10^{-5}$ M). |
| Essai utérotrophique (gavage)<br><br>Rates Sprague Dawley immatures intactes<br><br>N° de l'ARLA 2182450 | Négatif pour l'activité œstrogénique.<br><br>Aucun effet sur le poids de l'utérus.<br><br>**100 mg/kg p.c./jour :** ↓ p.c./prise de p.c., horripilation et posture voûtée.<br><br>Aucune évaluation des effets anti-œstrogènes. |
| Bioessai de Hershberger (gavage)<br><br>Rats Sprague Dawley mâles castrés<br><br>N° de l'ARLA 2182452 | Négatif pour l'activité androgénique et anti-androgénique.<br><br>**80 mg/kg p.c./jour :** ↓ p.c./prise de p.c.<br><br>Aucun effet sur les poids des cinq tissus androgénodépendants chez les rats castrés. |
| **ÉTUDES NON EXIGÉES OU COMPLÉMENTAIRES** | |
| Distribution et toxicité aiguë (gavage)<br><br>Rates Wistar<br><br>N° de l'ARLA 2409253 | Étude complémentaire<br><br>**20 mg/kg p.c. :** salivation, diarrhée, horripilation et dyspnée à 6, 12, 24 et 48 h, tremblements à 6 et 12 h, ↑ AST, ALT, bilirubine, AUS, ChEC, ChEE.<br>Les concentrations maximales d'imidaclopride et des acides 6-chloronicotinique (6-CNA) et 6-hydroxynicotinique (6-HNA) (deux métabolites) ont été mesurées à 12 h dans le cerveau, le sang, le foie, les reins, les ovaires et l'urine. Les $C_{max}$ d'imidaclopride ont été observées dans l'ordre suivant : urine > sang > cerveau > excréments > foie > reins > ovaires. Les $C_{max}$ du 6-CNA étaient les suivantes : urine > reins > sang > excréments > cerveau > foie > ovaires. Les $C_{max}$ du 6-HNA étaient les suivantes : urine > sang > excréments > reins > foie > ovaires > cerveau (femelles). |
| Toxicité aiguë in utero au JG9<br>(voie intrapéritonéale)<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2418091 | Étude complémentaire<br><br>**337 mg/kg p.c. (in utero) :** au JPN 30, les petits présentaient : ↓ performance sensorimotrice, ↑ acétylcholinestérase dans le cortex, ↑ liaison du ligand au récepteur muscarinique de sous-type M2 de l'acétylcholine (m2mAChR), ↑ immunocoloration de la protéine GFAP dans des coupes de cortex moteur et d'hippocampe (aucun effet sur la liaison du ligand au récepteur nicotinique de l'acétylcholine α4β2RnACh);<br>↑ acétylcholinestérase dans le mésencéphale (mâles); ↑ RACh dans le tronc cérébral (femelles). |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Activité oxydante et inflammatoire aiguë (voie intraveineuse)<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 2417845 | Étude complémentaire<br><br>**26 mg/kg p.c. :** 2 heures après la dose ↑ oxyde nitrique dans le cerveau, le foie et le plasma, ↑ MDA dans le foie et le plasma, ↑ enzymes oxydantes (xanthine oxydase et myéloperoxydase) dans le cerveau et le foie, ↑ SOD dans le foie, ↑ glutathion peroxydase dans le cerveau, ↓ glutathion peroxydase dans le foie, ↓ glutathion dans le cerveau et le foie, régulation à la hausse des transcrits d'ARNm du TNF-α, de l'IL-6 et de l'IL-1β (marqueurs d'inflammation) dans le cerveau et le foie, régulation à la baisse des transcrits d'ARNm de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 dans le cerveau et le foie, régulation à la hausse de l'ARNm de l'iNOS dans le foie, régulation à la baisse de l'ARNm de l'iNOS et de la nNOS dans le cerveau. |
| Toxicité aiguë par voie orale (gavage)<br><br>Souris Swiss albinos<br><br>N° de l'ARLA 2417844 | Étude complémentaire<br><br>**15 mg/kg p.c. :** ↑ MDA, ↓ GSH, ↑ CAT, ↑ SOD, ↑ GPx, ↑ GST dans des échantillons de foie prélevés 24 h après l'administration de la dose.<br><br>Un traitement concomitant par la vitamine C à raison de 200 mg/kg p.c. a atténué tous les effets susmentionnés. |
| Toxicité par voie orale (gavage), 28 jours<br><br>Rats Sprague Dawley mâles<br><br>N° de l'ARLA 2418125 | Étude complémentaire<br><br>**80 mg/kg p.c./jour :** ↓ protéines totales (jour 14/28), ↑ ALT, ↑ AST (jour 14/28), ↓ GSH, dilatation et congestion des veines centrales du foie (jour 14), congestion et dilatation modérées des sinusoïdes et vacuolisation du cytoplasme des hépatocytes/stéatose, congestion sévère de la veine porte et dégénérescence des hépatocytes (jour 28), noyau des hépatocytes renflé, congestion des sinusoïdes, altération de la chromatine, mitochondries de taille et forme variables et altération du réticulum endoplasmique rugueux (jour 28).<br><br>Un traitement concomitant par la vitamine C à raison de 10 mg/kg p.c. a atténué tous les effets susmentionnés. |
| Toxicité par gavage, 60 jours<br><br>Rates Wistar<br><br>N° de l'ARLA 2409273 | Étude complémentaire; Confidor EP 17,2 %<br><br>**≥ 10 mg/kg p.c./jour :** diarrhée, ↓ ChEP, ↓ ChEC, légère infiltration inflammatoire et congestion modérée des sinusoïdes du foie (femelles).<br><br>**20 mg/kg p.c./jour :** ↑ salivation, mouvements lents, tremblements, fatigue, ↓ CA, perturbation du cycle œstral (↑ dioestrus, ↓ œstrus), ↓ poids relatif du cœur et de la rate, ↑ phosphatase acide, dilatation et congestion marquées des veines centrales du foie et dégénérescence des hépatocytes (femelles). |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Toxicité par voie orale (gavage), 13 semaines<br><br>Rates Wistar<br><br>N[os] de l'ARLA 2418109, 2418111 | Étude non exigée.<br><br>DSENO pour l'hépatotoxicité = 10 mg/kg p.c./jour<br><br>**≥ 5 mg/kg p.c./jour :** ↓ ChEC<br><br>**10 mg/kg p.c./jour :** ↓ activité ChEP, effets sur l'activité locomotrice (↓ temps de déplacement).<br><br>**20 mg/kg p.c./jour :** signes cliniques (diarrhée, salivation, dyspnée, horripilation), ↓ p.c., ↓ CA, ↑ poids relatif du foie et des reins, ↑ paramètres biochimiques (AST, ALT, glucose, AUS), effets sur l'activité locomotrice (↓ distance parcourue, ↓ temps de déplacement, ↓ « temps stéréotypique », ↑ temps de repos), modifications histopathologiques du cerveau (nécrose des cellules de Purkinje et perte de dendrites et de granules dans le cervelet), effets sur le foie (légère nécrose focale et noyaux cellulaires renflés) et effets sur les reins (dégénérescence légère des tubules et glomérules), ↓ poids relatif des ovaires, ↑ FSH, ↓ LH, ↓ progestérone, ↑ peroxydation des lipides dans le foie, les reins et les ovaires; les évaluations du stress oxydatif dans le foie, le cerveau et les ovaires indiquaient : ↓ catalase, ↓ SOD, ↓ glutathion. |
| Test du micronoyau in vitro<br><br>Lymphocytes humains<br><br>N° de l'ARLA 2418099 | **Négatif** jusqu'à 100 µg/ml sans activation. |
| Test d'échange de chromatides sœurs in vitro<br><br>Lymphocytes humains<br><br>N° de l'ARLA 2418099 | **Négatif** jusqu'à 100 µg/ml sans activation. |
| Test du micronoyau in vivo<br><br>Rat Wistar<br><br>N° de l'ARLA 2418099 | **Négatif** jusqu'à 200 mg/kg p.c.<br>**Positif** à 300 mg/kg p.c. |
| Toxicité pour les RnACh dans des cultures de neurones cérébelleux de rats nouveau-nés<br><br>N° de l'ARLA 2409279 | Étude complémentaire<br><br>**1 à 100 µM :** influx intracellulaires excitatifs de $Ca^{2+}$ dans des neurones cérébelleux composés principalement de cellules granuleuses. L'influx de calcium était inhibé par les trois antagonistes des RnACh, ce qui laisse croire que l'imidaclopride a une activité agoniste directe au niveau des RnACh dans les neurones cérébelleux; aucun effet sur les cellules de Purkinje de grande taille et les astrocytes GFAP-positifs. |
| Toxicité pour les RnACh dans des cellules stellaires de noyau de cochlée de souris<br><br>N° de l'ARLA 2418096 | Étude complémentaire<br><br>**≥ 10 µM :** une exposition < 1 minute modifiait les propriétés de la membrane des neurones testés. L'exposition concomitante à la d-tubocurarine ou à la α-bungarotoxine, deux antagonistes des RnACh, inhibait la réaction, ce qui laisse croire à la participation des récepteurs nicotiniques. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Toxicité pour les RnACh dans des fibroblastes M10 de souris ayant subi une transfection stable de RACh α4β2<br><br>N[os] de l'ARLA 2418127, 2418129 | Étude complémentaire<br><br>Des cellules exposées à l'imidaclopride, au desnitro-imidaclopride ou à la nicotine pendant 3 jours affichaient une ↑ de 5 à 8 fois de la liaison de la [3H]-nicotine (régulation à la hausse des RACh α4β2). L'imidaclopride présentait une faible affinité et une faible activité à l'égard des RACh α4β2 par rapport à la nicotine, mais l'affinité et l'activité du desnitro-imidaclopride étaient comparables à celles de la nicotine. Les $DL_{50}$ d'imidaclopride, de desnitro-imidaclopride et de nicotine chez la souris (par voie intrapéritonéale) étaient respectivement de 45, 8 et 0,08 mg/kg p.c. |
| Toxicité pour les RnACh dans des neuroblastes N1E-115 de souris ayant subi une transfection stable de RACh α4β2<br><br>N° de l'ARLA 2418131 | Étude complémentaire<br><br>Le desnitro-imidaclopride active la cascade ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) par interaction avec les récepteurs neuronaux α4β2 et le $Ca^{2+}$ intracellulaire dans cette population cellulaire à 1 µM (de façon similaire à la nicotine). L'activation par l'imidaclopride est survenue à une dose de 100 µM. |
| Liaison aux RnACh dans le cerveau de souris<br><br>Souris Swiss Webster<br><br>N° de l'ARLA 2417850 | Étude complémentaire<br><br>Inhibition de 50 % de la liaison de la [3H]-nicotine en présence d'imidaclopride (12 nM), de son métabolite desnitro (15 nM) et de l'oléfine-imidaclopride (83 nM). Les $DL_{50}$ correspondantes par voie intrapéritonéale étaient de 7 à 15, 16 à 24 et > 50 mg/kg p.c. respectivement. La liaison de la nicotine était 24 à 79 fois plus grande chez la mouche domestique en présence d'imidaclopride et d'oléfine-imidaclopride; la liaison de la nicotine était plus grande chez la souris que chez la mouche domestique en présence du métabolite desnitro. |
| Toxicité pour les RnACh dans des cellules SH-SY5Y de neuroblastome humain et des cellules de l'organe électrique de la torpille<br><br>N° de l'ARLA 2418127 | Étude complémentaire<br><br>Les RnACh à sous-unité alpha des cellules de torpille et les cellules de neuroblastome à sous-unités α3 et α7 étaient deux à quatre fois plus sensibles au desnitro-imidaclopride qu'à la nicotine. L'imidaclopride affichait une faible affinité pour les RnACh des sous-types α1, α3 et α7. |
| Toxicité pour les RnACh dans la lignée cellulaire HEK 293 (cellules rénales d'embryon humain) exprimant de façon stable les récepteurs α4β2 humains<br><br>N° de l'ARLA 2418114 | Étude complémentaire<br><br>Faible activation des récepteurs avec 300 µM d'imidaclopride comparativement à 1 mM d'acétylcholine dans un essai par la technique du *patch-clamp*. L'imidaclopride agissait comme un antagoniste compétitif lorsqu'il était appliqué avec l'acétylcholine. |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Rapports de cas d'intoxication volontaire à l'imidaclopride (suicides)<br><br>N[os] de l'ARLA 2417847, 2417846, 2417844, 2418123 | Étude complémentaire<br><br>1[er] cas : femme de 69 ans possiblement atteinte d'une coronaropathie préexistante; 200 ml de Confidor (9,6 % de matière active)<br>Signes cliniques : somnolence, vomissements et diaphorèse 30 minutes après l'ingestion. Pression sanguine 170/73 mm Hg, température 35°C et fréquence respiratoire 24 respirations/minute. Lésions de l'oropharynx. Tachycardie constatée. Radiographie pulmonaire normale. Enzymes cardiaques (créatine kinase, isoforme MB de la créatine kinase et troponine-I) jugées normales. Tests d'inhibition de la cholinestérase négatifs. Signes évidents de toxicité cardiaque grave, y compris de fibrillation ventriculaire. La patiente est morte 12 heures après l'hospitalisation par hypotension et arythmie.<br><br>2[e] cas : homme de 35 ans; 350 ml d'imidaclopride (pureté inconnue)<br>Signes cliniques : nausées, vomissements profus, désorientation, somnolence, étourdissements et palpitations cardiaques 1 heure après l'ingestion. Fréquence cardiaque 130 bpm, pression sanguine 165/95 mm Hg, mydriase et apnée évidentes. Hypokaliémie, hypernatrémie et leucocytose observées. Activité cholinestérase normale. Un arrêt cardiopulmonaire s'est produit le 1[er] jour et le 6[e] jour d'admission. Le patient n'a pas répondu aux soins avancés de réanimation cardiorespiratoire et est mort le 6[e] jour.<br><br>3[e] cas : homme de 67 ans possiblement atteint d'une maladie cardiovasculaire préexistante; volume inconnu (18,2 % de matière active)<br>Signes cliniques : somnolence et irritabilité. Pression sanguine 117/56 mm Hg, fréquence respiratoire 16 respirations/minute. Rythme sinusal normal à l'ECG; hypertrophie gauche indiquée par la tension (volts) à l'ECG. La radiographie pulmonaire a révélé une cardiomégalie avec infiltration du lobe inférieur du poumon droit. Les taux d'enzymes cardiaques (créatine kinase et troponine) étaient très faiblement augmentés, et le taux de créatine kinase-MB était normal. Une tachycardie, une fièvre élevée persistante, une anurie et une acidose métabolique partiellement compensée ont été observées. Le test d'inhibition de la cholinestérase était négatif. Une cyanose, une arythmie ventriculaire et un arrêt cardiaque sont survenus 3 heures après l'admission. Le patient a obtenu son congé malgré l'avis du médecin et est mort 3 jours plus tard.<br><br>4[e] cas : un homme de 33 ans et un homme de 66 ans retrouvés morts<br>À l'autopsie, les concentrations d'imidaclopride étaient respectivement de 12,5 et de 2,05 µg/ml dans les échantillons de sang et de 9,9 et 1,01 µg/ml dans les échantillons de foie.<br><br>Autres observations chez l'homme de 66 ans : brûlures chimiques dans la bouche et œdème de l'œsophage et des poumons. Indications possibles d'insuffisance cardiaque chronique. |
| Multiples rapports de cas d'intoxication volontaire à l'imidaclopride (suicides)<br><br>N° de l'ARLA 2418115 | Préparations non précisées contenant 20 % de matière active<br><br>Symptômes notés chez 54 des 56 cas : nausées, vomissements, céphalées, étourdissements, douleur abdominale et diarrhée; deux cas ont dû recevoir des soins intensifs pour insuffisance respiratoire ou sédation prolongée. L'exposition a été confirmée chez 28 cas, et la concentration plasmatique médiane à l'admission était de 10,56 ng/L (intervalle de 0,02 à 51,25 ng/L). La période médiane avant l'arrivée à l'hôpital était de 4 heures après l'ingestion. Le volume médian ingéré était de 15 ml (inconnu chez 23 cas). Chez 7 des 8 cas ayant subi des prises de sang en série, le taux d'imidaclopride est demeuré élevé pendant 10 à 15 heures après l'ingestion. |

## Tableau 2 Profil de toxicité des insecticides Temprid SC et Temprid ReadySpray contenant de l'imidaclopride

REMARQUE : Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules.

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| **TOXICITÉ AIGUË – Insecticide Temprid SC (préparation commerciale renfermant 21 % d'imidaclopride et 10,5 % de bêta-cyfluthrine)** | |
| Voie orale<br>(méthode de l'ajustement des doses)<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2073801 | $DL_{50}$ (femelles) = 1 044 mg/kg p.c.<br><br>Aucun signe clinique de toxicité et aucune anomalie à la nécropsie.<br><br>**TOXICITÉ LÉGÈRE** |
| Voie cutanée<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2073804 | $DL_{50}$ (mâles/femelles) > 2 000 mg/kg p.c.<br><br>Aucun signe clinique de toxicité et aucune anomalie à la nécropsie.<br><br>**TOXICITÉ FAIBLE** |
| Inhalation<br>(voie nasale seulement)<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2073807 | $CL_{50}$ (mâles/femelles) > 2,03 mg/L<br><br>Après l'exposition, tous les animaux étaient hypoactifs, mais ils étaient rétablis le jour 2. Aucune anomalie à la nécropsie.<br><br>**TOXICITÉ FAIBLE** |
| Irritation oculaire<br><br>Lapin néo-zélandais blanc<br><br>N° de l'ARLA 2073808 | CMM = 6<br>CIM = 21,3 à 1 heure<br><br>**Irritation minime** |
| Irritation cutanée<br><br>Lapin néo-zélandais blanc<br><br>N° de l'ARLA 2073809 | CMM = 1,33<br>CIM = 3,0 à 1 et 24 heures<br><br>**Légèrement irritant** |
| Sensibilisation cutanée<br>(test de Buehler)<br><br>Cobaye Hartley<br><br>N° de l'ARLA 2073810 | **N'est pas un sensibilisant cutané.** |

| Type d'étude, animal et n° de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| **TOXICITÉ AIGUË – Insecticide Temprid ReadySpray (préparation commerciale renfermant 0,05 % d'imidaclopride et 0,025 % de bêta-cyfluthrine)** | |
| Voie orale<br>(méthode de l'ajustement des doses)<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2257258 | $DL_{50}$ (femelles) > 5 000 mg/kg p.c.<br><br>Aucun signe clinique de toxicité et aucune anomalie à la nécropsie.<br><br>**TOXICITÉ FAIBLE** |
| Voie cutanée<br><br>Rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2257259 | $DL_{50}$ (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c.<br><br>Aucun signe clinique de toxicité et aucune anomalie à la nécropsie.<br><br>**TOXICITÉ FAIBLE** |
| Inhalation | Résultats extrapolés d'après ceux de l'insecticide Temprid SC.<br><br>**TOXICITÉ FAIBLE** |
| Irritation oculaire<br><br>Lapin néo-zélandais blanc<br><br>N° de l'ARLA 2257260 | CMM = 0<br>CIM = 1,3 à 1 heure<br><br>**Non irritant** |
| Irritation cutanée | Résultats extrapolés d'après ceux de l'insecticide Temprid SC.<br><br>**Légèrement irritant** |
| Sensibilisation cutanée | Résultats extrapolés d'après ceux de l'insecticide Temprid SC.<br><br>**N'est pas un sensibilisant cutané.** |

**Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé associés à l'imidaclopride**

| Scénario d'exposition | Dose (mg/kg p.c./jour) | Étude | Critère d'effet | FEG ou ME cible[1] |
|---|---|---|---|---|
| Court terme, voie cutanée | DSENO = 8 | Régime alimentaire, 90 jours, chez le chien | Signes cliniques (tremblements) pendant la première semaine d'administration et légère émaciation | 100 |
| Court terme, inhalation | DSENO = 8,4 | Toxicité par inhalation, 28 jours, chez le rat | Foie, modification des paramètres biochimiques ou hématologiques | 100 |
| Non alimentaire (fortuite) par voie orale (court terme) | DSENO = 8 | Régime alimentaire, 90 jours, chez le chien | Signes cliniques (tremblements) pendant la première semaine d'administration et légère émaciation | 100 |

| Scénario d'exposition | Dose (mg/kg p.c./jour) | Étude | Critère d'effet | FEG ou ME cible[1] |
|---|---|---|---|---|
| Moyen terme, voie cutanée et inhalation | DSENO = 8 | Régime alimentaire, 90 jours, chez le chien | Signes cliniques (tremblements) pendant la première semaine d'administration et légère émaciation | 100 |
| Long terme, voie cutanée et inhalation | DSENO = 5,7 | Régime alimentaire, 2 ans, chez le rat | Présence accrue de particules minéralisées dans le colloïde de follicules thyroïdiens isolés (mâles) | 100 |
| Court et moyen termes, exposition globale (toutes les voies) | DSENO = 8 | Régime alimentaire, 90 jours, chez le chien | Signes cliniques (tremblements) pendant la première semaine d'administration et légère émaciation | 100 |
| Long terme, exposition globale (toutes les voies) | DSENO = 5,7 | Régime alimentaire, 2 ans, chez le rat | Présence accrue de particules minéralisées dans le colloïde de follicules thyroïdiens isolés (mâles) | 100 |
| Régime alimentaire, exposition aiguë | DSENO = 8 | Régime alimentaire, 90 jours, chez le chien | Signes cliniques (tremblements) pendant la première semaine d'administration et légère émaciation | 100 |
| | **Dose aiguë de référence = 0,08 mg/kg p.c.** | | | |
| Régime alimentaire, exposition chronique | DSENO = 5,7 | Régime alimentaire, 2 ans, chez le rat | Présence accrue de particules minéralisées dans le colloïde de follicules thyroïdiens isolés (mâles) | 100 |
| | **Dose journalière admissible = 0,057 mg/kg p.c./jour** | | | |

[1] Le facteur d'évaluation global (FEG) correspond à la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* aux fins de l'évaluation des risques associés à l'exposition par le régime alimentaire; la marge d'exposition (ME) désigne la ME cible aux fins de l'évaluation de l'exposition en milieux professionnel et résidentiel.

## Tableau 4 Exposition des exterminateurs à l'imidaclopride par voie cutanée et par inhalation

| Équipement d'application | Quantité manipulée/jour[1] | Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)[2] | | Exposition cutanée (mg/kg p.c./jour)[3] | ME cutanée[4] | Exposition par inhalation (mg/kg p.c./jour)[3] | ME par inhalation[4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Cutanée | Inhalation | | | | |
| **Insecticide Temprid SC** | | | | | | | |
| Pulvérisateur à main à compression manuelle | 150 L/jour | 943,37 | 45,20 | $4,31 \times 10^{-5}$ | 132 000 | $4,13 \times 10^{-5}$ | 138 000 |
| Pulvérisateur à réservoir dorsal | 150 L/jour | 5 445,85 | 62,1 | $2,49 \times 10^{-4}$ | 22 900 | $5,67 \times 10^{-5}$ | 100 000 |
| **Insecticide Temprid ReadySpray** | | | | | | | |
| Aérosol | 14 contenants par jour | 146 598,1 | 1 646 | $2,85 \times 10^{-4}$ | 20 000 | $6,39 \times 10^{-5}$ | 89 200 |

[1] D'après les valeurs par défaut de quantité manipulée/jour de l'ARLA et de l'EPA (2006).

[2] Une seule couche de vêtements et gants résistant aux produits chimiques (Pesticide Handler Exposure Database). Inhalation faible sauf dans le cas du pulvérisateur à dos, où elle est modérée.

[3] Exposition (mg/kg p.c./jour) = [(quantité manipulée par jour (L/jour) × dilution (1,0 ml produit/L) × masse volumique de Temprid SC) **ou** (quantité manipulée par jour (contenants/jour) × contenu net (ml/contenant) × masse volumique de Temprid

ReadySpray)] × teneur garantie (%) × exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée) × valeur d'absorption (%) × conversion unitaire (mg/1 000 µg).

[4] ME = DSENO (mg/kg p.c./jour) ÷ exposition (mg/kg p.c./jour); ME cible = 100.

## Tableau 5 Exposition cutanée à l'imidaclopride par les matelas traités

| Stade de vie | Résidus déposés (µg/cm$^2$) | Rapport surface corporelle/ poids corporel (cm$^2$/kg) | Fraction de la peau en contact avec la surface | Fraction transférée | Facteur de protection | Exposition cutanée (mg/kg/jour) | ME cutanée |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Adultes | 2 | 280 | 0,5 | 0,06 | 0,5 | 0,00042 | 19 000 |
| Adolescents 11 à 15 ans | 0,97 | 280 | | | | 0,000205 | 39 100 |
| Enfants 1 à < 2 ans | | 640 | | | | 0,000468 | 17 100 |

[1] Pour voir tous les calculs, consulter la SOP de l'EPA, section 7, pour les milieux intérieurs.

## Tableau 6 Exposition globale à l'imidaclopride par les matelas et le régime alimentaire

| Stade de vie | ME cutanée[1] | ME alimentaire | ME globale[2] |
|---|---|---|---|
| Enfants (1 à < 2 ans) | 17 100 | 394 | 385 |

[1] Voir le tableau 5.

[2] La DSENO globale est de 8 mg/kg p.c./jour pour l'exposition cutanée; DSENO de 5,7 mg/kg p.c./jour pour l'exposition chronique par le régime alimentaire; ME cible = 100.

La ME globale a été calculée comme suit : $= \frac{1}{[(1/ME_{cutanée}) + (1/ME_{alimentaire})]}$

# Références

## A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

### 1.0 Chimie

Sans objet

### 2.0 Santé humaine et animale

| N° de l'ARLA | Référence |
|---|---|
| 2073801 | 2007, Temprid SC (21% imidacloprid + 10.5% beta-cyfluthrin SC) Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1 |
| 2073804 | 2007, Temprid SC (21% imidacloprid + 10.5% beta-cyfluthrin SC) Acute Dermal Toxicity Study in Rats Limit Test, DACO: 4.6.2 |
| 2073807 | 2007, Temprid SC (21% imidacloprid + 10.5% beta-cyfluthrin SC) Acute Inhalation Toxicity Study in Rats - Limit Test, DACO: 4.6.3 |
| 2073808 | 2007, Temprid SC (21% imidacloprid + 10.5% beta-cyfluthrin SC) Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4 |
| 2073809 | 2007, Temprid SC (21% imidacloprid + 10.5% beta-cyfluthrin SC) Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.5 |
| 2073810 | 2007, Temprid SC (21% imidacloprid + 10.5% beta-cyfluthrin SC) Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs (Buehler Method), DACO: 4.6.6 |
| 2257258 | 2012, Temprid RTU Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1 |
| 2257259 | 2012, Temprid RTU Acute Dermal Toxicity Study in Rats, DACO: 4.6.2 |
| 2257260 | 2012, Temprid RTU Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4 |
| 2257261 | 2012, Bridging Rationale for the Acute Toxicology of Temprid RTU, DACO: 4.1, 4.6.3, 4.6.5, 4.6.6 |
| 2257263 | 2012, Bridging Rationale for the Acute Toxicology of Temprid RTU, DACO: 4.1, 4.6.3, 4.6.5, 4.6.6 CBI |
| 591475 | 2001, A Developmental Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Imidacloprid in Wistar Rats, DACO: 4.5.12, 4.5.14 |
| 1039613 | 1994, An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study With Technical Grade Imidacloprid (NTN 33893) In Rats, DACO: 4.5.12 |
| 1039643 | 1994, A Subchronic Dietary Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Imidacloprid (NTN 33893) in Fischer 344 Rats, DACO: 4.5.13 |
| 1039650 | 1994, An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study With Technical Grade Imidacloprid (NTN 33893) In Rats, DACO: 4.5.12 |
| 1039652 | 1994, A Subchronic Dietary Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Imidacloprid (NTN 33893) in Fischer 344 Rats, DACO: 4.5.13 |
| 1155681 | NTN 33893 Technical: Subchronic Toxicity Study on Dogs in Oral Administration (Thirteen-Week Feeding Study) (100176;18732) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.3.1 |

| | |
|---|---|
| 1155682 | NTN 33893: Subchronic Toxicity Study on Wistar Rats (Adminstration in the Feed for 96 Days) (100036;18187) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.3.1 |
| 1155687 | NTN 33893 Technical: (Proposed Common Name: Imidacloprid) Multiple Generation Reproduction Study in Rats (100647;R5097;RCC087063;T 7025163) (Admire), DACO: 4.5.1 |
| 1155688 | NTN 33893 Technical: (Proposed Common Name: Imidacloprid) Multiple Generation Reproduction Study in Rats (100647;R5097;RCC087063;T 7025163) (Admire), DACO: 4.5.1 |
| 1155689 | NTN 33893 (Proposed Common Name: Imidacloprid) Subacute Inhalation Toxicity Study on the Rat According to OECD Guideline No.412 (100262;18199;T 3027635) (Admire), DACO: 4.3.6 |
| 1155690 | NTN 33893 Technical: Study for Subacute Dermal Toxicity in the Rabbit (100688;19152) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.3.4 |
| 1155691 | 28-Day Oral Range-Finding Toxicity (Feeding) Study With NTN 33893 Technical in the Dog (99656;RCC 084993;T 6025018;R 4196) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.3.1 |
| 1155693 | NTN 33893 Sister Chromatid Exchange in Bone Marrow of Chinese Hamsters In vivo Supplement Report to June 16 1989 REPORT (EPA MRID# 42256346) (99257-1;18093A;T8030302) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155694 | Final Report Sister Chromatid Exchange Assay in Chinese Hamster Ovary Cells (99676;1149;T8302.334) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155695 | WAK 3839 Subchronic Toxicological Study on Rats (Twelve-Week Administration in Drinking Water) (101949;21140;T 5033324) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.3.1 |
| 1155697 | NTN 33893 Carcinogenicity Study on B6c3f1 Mice (Administration in the Food for 24 Months) (100693;19931) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.4.1,4.4.2 |
| 1155698 | Embryotoxicity Study (Including Teratogenicity) With NTN 33893 Technical in the Rat Part I Revised Edition (98571;083496;148004;T 5032695) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.2 |
| 1155699 | Embryotoxicity Study (Including Teratogenicity) With NTN 33893 Technical in the Rabbit Part I Revised Edition (98572;083518) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.2 |
| 1155700 | Mouse Germ-Cell Cytogenetic Assay With NTN 33893 (Imidacloprid/Admire) (102654;R 5063), DACO: 4.5.4 |
| 1155701 | NTN 33893 in Vivo Cytogenetic Study of the Bone Marrow in Chinese Hamster to Evaluate for Induced Clastogenic Effects (100021;18557;T 8032562) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155702 | WAK 3839 Mutagenicity Study for the Detection of Induced Forward Mutations in the Cho-Hgprt Assay In Vitro (17757;100661;T 7030167) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155703 | Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster V79 Cells In Vitro With Wak 3839 (100666;R4849;CCR 151200) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155705 | NTN 33893 Carcinogenicity Study in B6C3F1 Mice (Supplementary MTD Testing for Study T 5025710 With Administration in Diet Over a 24-Month Period) (101929;20769;T 4029986) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.4.1,4.4.2 |

| | |
|---|---|
| 1155706 | NTN 33893 Mutagenicity Study for the Detection of Induced Forward Mutations in the CHO-HGPRT Assay In Vitro (98587;17578;T 5029536) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155707 | WAK 3839 Mutagenicity Study for the Detection of Induced Forward Mutations in the V79-Hgprt Assay In Vitro (100662;18281) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155708 | WAK 3839 Micronucleus Test on the Mouse After Oral Application (100663;184060) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155709 | WAK 3839 or NTN 37571 Micronucleus Test on the Mouse After Intraperitoneal Injection (100664;18407) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155710 | NTN 33893 *Salmonella*/Microsome Test To Evaluate For Point Mutagenic Effects (98570;17577;T 6030111) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155711 | NTN 33893 in Vitro Cytogenetic Study With Human Lymphocytes for the Detection of Induced Clastogenic Effects (99262;18092;T 6029654) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155713 | Unscheduled DNA Synthesis in Primary Hepatocytes of Male Rats in Vitro With WAK 3839 (100665;R4746;CCR 137002) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155714 | NTN 33893 Reverse Mutation Assay (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli)* (101276;90A032) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155715 | WAK 3839 Reverse Mutation Assay (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) (100668;90A015;RA90035) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155717 | NTN 33893 Rec-Assay With Spores in the Bacterial System (101275;90A013) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155718 | NTN 33893 Test on *S. cerevisiae* D7 to Evaluate for Induction of Mitotic Recombination (102653;16832) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155720 | NTN 33893 Study for Acute Inhalation Toxicity in the Rat in Accordance With OECD Guideline No. 403 (99806;16777) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.2.3 |
| 1155724 | NTN 33893 Study for Acute Oral Toxicity to Rats (100040;18594) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.2.1 |
| 1155729 | NTN 33893 (C.N. Imidacloprid (Proposed)) Study for Acute Dermal Toxicity to Rats (100041;18532) (Admire), DACO: 4.2.2 |
| 1155731 | NTN 33893 Study for Irritant/Corrosive Potential on the Eye (Rabbit) According to OECD Guideline No. 405 (99679;16456;T 8025515) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.2.4 |
| 1155738 | NTN 37571 In Vitro Cytogenetic Assay Measuring Chromosome Aberrations in CHO-K1 Cells (100678;RP880088) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155747 | NTN 33893 Technical Study for Skin Sensitizing Effect on Guinea Pigs (Maximization Test) (99800;16533;T 9025651) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.2.6 |
| 1155751 | NTN 37571 Micronucleus Test on the Mice After Oral Treatment Pilot Study (100680;RS88040) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155753 | NTN 37571 Micronucleus Test on the Mice After I.P. Treatment Pilot Study (100679;RS88041) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155754 | Mutagenicity Test on NTN 33893 in the Rat Primary Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay (98573;HLA 10237-0-447;T6027610;4631) Final Report (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |

| | |
|---|---|
| 1155755 | NTN 33893 Micronucleus Test on the Mouse to Evaluate for Clastogenic Effects (102652;16837) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.5.4 |
| 1155757 | NTN 33893 (Proposed Common Name: Imidacloprid) Chronic Toxicity and Carcinogencity Studies on Wistar Rats (Administration in Food Over 24 Months) Supplementary MTD Study for Two-Year Study T 1025699 (101931;20541;T3030055;T 1025699) (Admire), DACO: 4.4. |
| 1155758 | 52-Week Oral Toxicity (Feeding) Study With NTN 33893 Technical in the Dog (085004;T 7025019;R 4856;100015) (Imidacloprid/Admire), DACO: 4.4.1 |
| 1155760 | NTN 33893 (Proposed Common Name: Imidacloprid) Chronic Toxicity and Cancerogenicity Studies on Wistar Rats (Administration in Food Over 24 Months) (100652;19925) (Admire) (Cont'd on Roll# 1315), DACO: 4.4.1 |
| 1155761 | (Cont'd from Roll#1314) NTN 33893 (Proposed Common Name: Imidacloprid) Chronic Toxicity and Cancerogenicity Studies on Wistar Rats (Administration in Food Over 24 Months) (100652;19925) (Admire), DACO: 4.4.1,4.4.2 |
| 1155769 | Methylene-[$^{14}$C] Imidacloprid: Metabolism Part of the General Metabolism Study in the Rat (101999;M 182 0176-5) (Admire), DACO: 4.5.9,6.4 |
| 1155781 | Imidacloprid-WAK 3839: Comparison of Biokinetic Behaviour and Metabolism in the Rat Following Single Oral Dosage and Investigation of the Metabolism After Chronic Feeding of Imidacloprid to Rats and Mice (100645;PF 3432;M 71810016) (Admire), DACO: 4.5.9 |
| 1155782 | [Imidazolidine-4,5-$^{14}$C] Imidacloprid: Investigation of the Biokinetic Behaviour and Metabolism in the Rat (102617;PF 3629;M 31819004)(Admire), DACO: 4.5.9,6.4 |
| 2030936 | 1993, NTN 38014 - Acute oral toxicity study on rats, DACO: 4.2.1 |
| 2030937 | 1991, NTN 33519 - Acute oral toxicity study on rats, DACO: 4.2.1 |
| 2030938 | 1993, NTN 35884 - Acute oral toxicity study on rats, DACO: 4.2.1 |
| 2030939 | 1991, NTN 33893 AMP (Proposed common name: Imidacloprid) - Study for acute oral toxicity to rats, DACO: 4.2.1 |
| 2030940 | 1991, NTN 33893 CNS (Common name: Imidacloprid (proposed) - Study for acute oral toxicity in rats, DACO: 4.2.1 |
| 2030941 | 1991, NTN 38014 - Reverse mutation assay (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*), DACO: 4.5.4 |
| 2030942 | 1991, NTN 33519 - Reverse mutation assay (*Salmonella typhimurium* and *Eschericha coli*), DACO: 4.5.4 |
| 2030943 | 1993, NTN 35884 - Reverse mutation assay (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*), DACO: 4.5.4 |
| 2030947 | 1987, ($^{14}$C)-NTN 33893: Biokinetic part of the 'General metabolism study' in the rat, DACO: 4.5.9 |
| 2182455 | 2011, Imidacloprid: Evaluation in the in Vitro (HELA-9903) Estrogen Receptor Transcriptional Activation Assay, DACO: 4.8 |
| 2182447 | 2011, Evaluation of Imidacloprid in the Androgen Receptor Binding Assay, DACO: 4.8 |
| 2182448 | 2011, Evaluation of Imidacloprid in the H295r Steroidogenesis Assay, DACO: 4.8 |
| 2182449 | 2011, Evaluation of Imidacloprid in the Aromatase Assay, DACO: 4.8 |

| | |
|---|---|
| 2182450 | 2012, Imidacloprid Evaluation in the Immature Rat Uterotrophic Assay, DACO: 4.8 |
| 2182451 | 2012, Evaluation of Imidacloprid in the Estrogen Receptor Binding Assay, DACO: 4.8 |
| 2182452 | 2012, Imidacloprid Evaluation in the Hershberger Bioassay, DACO: 4.8 |
| 2257264 | DACO 5.2 Use Description/Scenario for Temprid ReadySpray Insecticide, DACO: 5.2 |
| 2292820 | 2001, Analysis of the National Pest Management Association Pest Control Operators (PCO) Product Use and Usage Information Survey, DACO: 5.2 |
| 1738839 | 2009, Gaucho FS 350 (Imidacloprid): In Vivo Dermal Absorption Study in the Male Rat, DACO: 5.8 |

## 3.0 Environnement

Sans objet.

## 4.0 Valeur

| N° de l'ARLA | Référence |
|---|---|
| 2073783 | 2010, Temprid SC Insecticide (21% Imidacloprid, 10.5% Beta-cyfluthrin) for Control Public Health Pests (Such as Bed Bugs) and Certain General Indoor Household Pests and Outdoor Pests, DACO: 10.1 |
| 2073785 | 2010, Temprid SC Insecticide (21% Imidacloprid, 10.5% Beta-cyfluthrin) for Control Public Health Pests (Such as Bed Bugs) and Certain General Indoor Household Pests and Outdoor Pests, DACO: 10.1, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3.1, 10.2.3.3, 10.3.1, 10.3.2 |
| 2073787 | Temprid Spreadsheet 2010 Data Summary Excel Tables Feb19, DACO: 10.2.3.3 |
| 2139930 | 2011, Temprid SC Insecticide (21% Imidacloprid, 10.5% Beta-cyfluthrin) for Control Of Public Health Pests (Such As Bed Bugs) And Certain General Indoor Househould Pests And Outdoor Pests, DACO: 10.4 |
| 2139931 | 2011, Temprid SC Insecticide (21% Imidacloprid, 10.5% Beta-cyfluthrin) for Control of Public Health Pests (Such as Bed Bugs) and Certain General Indoor Household Pests and Outdoor Pests, DACO: 10.4 CBI |
| 2240179 | DACO Part 10 Deficiency Response, DACO: 10.2.3.2, 10.2.3.3, 10.3.2 |
| 2310242 | Temprid SC Insecticide (Sub. No. 2011-2689): Response to Request for Clarification. DACO: 0.8 |
| 2257245 | 2012, Temprid ReadySpray Is a Ready to Use Dilution in a Pre-Pressurized Applicator That Contains 0.05% Imidacloprid and 0.025% Beta-cyfluthrin for Control Public Health Pests (Such as Bed Bugs) and Certain General Indoor Household Pests and Outdoor Pests, DACO: 10.1, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3.1, 10.2.3.3, 10.3.1, 10.4 |
| 2257246 | Anonymous, Bag-on-Valve Coster BOV2 series offers faster filling and better drop resistance, DACO: 10.1 |

## B. Autres renseignements examinés

### i) Renseignements publiés

#### 1.0 Chimie

Sans objet.

#### 2.0 Santé humaine et animale

| N° de l'ARLA | Référence |
|---|---|
| 2409253 | 2014, Disposition and Acute Toxicity of Imidacloprid in Female Rats After Single Exposure. *Food and Chemical Toxicology*, DACO: 4.8 |
| 2409273 | Vohra, Prerna, Kuldeep Singh Khera, and Gurinder Kaur Sangha. 2014. Physiological, Biochemical and Histological Alterations Induced by Administration of Imidacloprid in Female Albino Rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, DACO: 4.8 |
| 2409279 | Kimura-Kuroda, Junko *et al.* 2012. Nicotine-like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats - *PLoS ONE*, Volume 7, Issue 2, Pages 1 to 11, DACO: 4.8 |
| 2417844 | Yeh, I-Jeng, Tzeng-Jih Lin, and Daw-Yang Hwang. 2010. Acute Multiple Organ Failure with Imidacloprid and Alcohol Ingestion - *American Journal of Emergency Medicine*, Volume 28, Pages 255 e.1 to 255 e.3, DACO: 4.8 |
| 2417845 | Duzguner, Vesile and Suat Erdogan. 2009. Acute Oxidant and Inflammatory Effects of Imidacloprid on the Mammalian Central Nervous System. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Volume 97, Pages 13 to 18, DACO: 4.8 |
| 2417846 | Shadnia, Shanhin and Hosein Hassanian Moghaddam. 2008. Fatal Intoxication with Imidacloprid Insecticide. *American Journal of Emergency Medicine*, Volume 26, Pages 634 e.1 to 634 e.4, DACO: 4.8 |
| 2417847 | Huang, Neng-Chyan. 2006. Fatal Ventricular Fibrillation in a Patient with Acute Imidacloprid Poisoning. *American Journal of Emergency Medicine*, Volume 24, Number 7, Pages 883 to 885, DACO: 4.8 |
| 2417849 | Craig, M.S. *et al.* 2004. Human Exposure to Imidacloprid from Dogs Treated with Advantage. *Toxicology Mechanisms and Methods*, Volume 15, Pages 287 to 291, DACO: 4.8 |
| 2417850 | Chao, Shirley Lee and John E. Casida. 1997. Interaction of Imidacloprid Metabolites and Analogs with the Nicotinic Acetylcholine Receptor of Mouse Brain in Relation to Toxicity. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Volume 58, Page 77 to 88, DACO: 4.8 |
| 2418091 | Abou-Donia, Mohamed B. *et al.* 2011. Imidacloprid Induces Neurobehavioral Deficits and Increases Expression of Glial Fibrillary Acidic Protein in the Motor Cortex and Hippocampus in Offspring Rats Following in Utero Exposure. *Journal of Toxicology and Env* |
| 2418096 | Bal, Ramazan *et al.* 2009. Assessing the effects of the neonicotinoid insecticide imidacloprid in the cholinergic synapses of the stellate cells of the mouse cochlear nucleus using whole-cell patch-clamp recording. *NeuroToxicology*, Volume 31, Pages 113 to |

| | |
|---|---|
| 2418098 | Brunet, Jean-Luc *et al.* 2003. Human intestinal absorption of imidacloprid with Caco-2 cells as enterocyte model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Volume 194, Pages 1 to 9, DACO: 4.8 |
| 2418099 | Demsia, Georgia *et al.* 2007. Assessment of the genotoxicity of imidacloprid and metalaxyl in cultured human lymphocytes and rat bone-marrow. *Mutation Research*, Volume 634, Pages 32 to 39, DACO: 4.8 |
| 2418100 | Dick, Ryan A., David B. Kanne and John E. Casida. 2004. Identification of Aldehyde Oxidase as the Neonicotinoid Nitroreductase. *Chemical Research in Toxicology*, Volume 18, Number 2, Pages 317 to 323, DACO: 4.8 |
| 2418108 | Ford, Kevin A., and John Casida. 2006. Chloropyridinyl Neonicotinoid Insecticides: Diverse Molecular Substituents Contribute to Facile Metabolism in Mice. *Chemical Research in Toxicology*, Volume 19, Pages 944 to 951, DACO: 4.8 |
| 2418109 | Kapoor, Upsana *et al.* 2010. Effect of Imidacloprid on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Female Rats to Derive its No Observable Effect Level (NOEL). *The Journal of Toxicological Studies*, Volume 35, Number 4, Pages 577 to 581, DACO: 4.8 |
| 2418111 | Kapoor, Upsana, M.K. Srivastava, and L.P. Srivastava. 2011. Toxicological impact of technical imidacloprid on ovarian morphology, hormones and antioxidant enzymes in female rats. *Food and Chemical Toxicology*, Volume 49, Pages 3086 to 3089, DACO: 4.8 |
| 2418114 | Li, Ping, Jason Ann, and Gustav Akk. 2011. Activation and modulation of human α4β2 nicotinic acetylcholine receptors by the neonicotinoids clothianidin and imidacloprid. *Journal of Neuroscience Research*, Volume 89, Pages 1295 to 1301, DACO: 4.8 |
| 2418115 | Mohamed, Fahim *et al.* 2009. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: A neonicotinoid insecticide. *PLoS ONE*, Volume 4, Issue 4, DACO: 4.8 |
| 2418123 | Proenca, Paula *et al.* 2005. Two fatal intoxication cases with imidacloprid: LC/MS analysis. *Forensic Science International*, Volume 153, Pages 75 to 80, DACO: 4.8 |
| 2418124 | Schulz-Jander, Daniel A., and John E. Casida. 2002. Imidacloprid insecticide metabolism: human cytochrome P450 isozymes differ in selectivity for imidazolidine oxidation versus nitrosimine reduction. *Toxicology Letters*, Volume 132, Pages 65 to 70, DACO: 4 |
| 2418125 | Soujanya, S. *et al.* 2013. Evaluation of the protective role of vitamin C in imidacloprid¿¿¿induced hepatotoxicity in male Albino rats. *Journal of Natural Science*, Volume 4, Issue 1, Pages 63 to 67, DACO: 4.8 |
| 2418126 | Swenson, Tami L., and John E. Casida. 2013. Aldehyde Oxidase Importance in Vivo in Xenobiotic Metabolism: Imidacloprid Nitroreduction in Mice. *Toxicological Sciences*, Volume 133, Number 1, Pages 22 to 28, DACO: 4.8 |
| 2418127 | Tomizawa, Motohiro and John E. Casida. 1999. Minor structural changes in nicotinoid insecticides confer differential subtype selectivity for mammalian nicotinic acetylcholine receptors. *British Journal of Pharmacology*, Volume 127, Pages 115 to 122, DACO: |
| 2418129 | Tomizawa, Motohiro, Alan Cowan, and John E. Casida. 2001. Analgesic and Toxic Effects of Neonicotinoid Insecticides in Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Volume 177, Pages 77 to 83, DACO: 4.8 |
| 2418131 | Tomizawa, Motohiro, and John E. Casida. 2002. Desnitro-imidacloprid Activates |

| | |
|---|---|
| | the Extracellular Signal-Regulated Kinase Cascade via the Nicotinic Receptor and Intracellular Calcium Mobilization in N1E-115 Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Volum |
| 2428119 | Pesticide Safety Directorate. 1993. Evaluation of Fully Approved or Provisionally Approved Products. Evaluation on: Imidacloprid, DACO: 12.5 |
| 1448938 | USEPA. 2006. Reregistration Eligibility Decision for Piperonyl Butoxide (PBO). June 2006. |
| Sans objet | USEPA. 2012. Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment: Section 7 Indoor Environments. Health Effects Division, Office of Pesticide Programs, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. |


**3.0 Environnement**

Sans objet.

**4.0 Valeur**

Sans objet.

**ii) Renseignements non publiés**

**1.0 Chimie**

2.0

Sans objet.

**2.0 Santé humaine et animale**